



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurologische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Hemmer)

**Untersuchung von EEG-basierten Netzwerkveränderungen zur Differenzierung von anhaltenden Bewusstseinsstörungen nach Hirnschädigung**

Katharina Maria Verena Merz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Rüdiger Ilg

2. apl. Prof. Dr. Achim Berthele

Die Dissertation wurde am 17.03.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.08.2021 angenommen.



In Liebe meiner Familie

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Symbolverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Grundlagen des Elektroenzephalogramms</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1. Entstehung und Verarbeitung des EEG</b> .....	<b>8</b>
3.1.1. Physiologische Grundlagen.....	8
3.1.2. Aufzeichnung und Beschreibung des EEG-Signals .....	10
3.1.3. Artefakte .....	13
<b>3.2. Modernes Verständnis des EEG</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Methodik und Probanden</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1. Studiendesign und Versuchsaufbau</b> .....	<b>16</b>
<b>4.2. Probandenauswahl</b> .....	<b>18</b>
4.2.1. Einschlusskriterien .....	18
4.2.2. Ausschlusskriterien .....	18
<b>4.3. Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)</b> .....	<b>19</b>
<b>4.4. Studienablauf</b> .....	<b>21</b>
4.4.1. Vorbereitungen.....	21
4.4.2. Messung.....	22
4.4.3. Verlaufsuntersuchungen .....	23
<b>4.5. Messparameter</b> .....	<b>23</b>
4.5.1. Lineare Methoden .....	23
4.5.2. Nicht-lineare Methoden .....	24
4.5.3. Permutationsentropie (PeEn).....	25
4.5.4. Symbolische Transferentropie (STEn) .....	26
<b>4.6. Auswertungen</b> .....	<b>28</b>
<b>4.7. Statistische Analyse</b> .....	<b>30</b>
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
<b>5.1. Beschreibung des Probandenkollektivs</b> .....	<b>32</b>
<b>5.2. Gruppenanalyse</b> .....	<b>33</b>
5.2.1. Elektroenzephalogramm – Spektralanalyse.....	34
5.2.2. Elektroenzephalogramm – Permutationsentropie (PeEn).....	36
5.2.3. Elektroenzephalogramm – Symbolische Transferentropie (STEn) .....	37

5.2.4. Multimodale Gruppenanalyse.....	40
<b>5.3. Ausgewählte Einzelprobanden.....</b>	<b>42</b>
5.3.1. UWS/VS-Patient.....	42
5.3.2. MCS+-Patient.....	44
5.3.3. Longitudinaler klinischer Verlauf .....	46
<b>5.4. Verlaufsuntersuchung auf Gruppenebene.....</b>	<b>49</b>
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>51</b>
6.1. Multimodalität .....	52
6.2. Neuronale Grundlagen .....	54
6.3. Parallelen zu anderen Zuständen reduzierten Bewusstseins .....	54
6.4. Differenzierung UWS/VS und MCS.....	54
6.5. Limitationen .....	56
6.6. Ethische Reflektion .....	58
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>60</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>70</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>80</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bewusstseinsstufen.....	2
Abbildung 2: Entstehung der Signale im Elektroenzephalogramm .....	9
Abbildung 3: 10-20 System der Elektrodenanordnung nach Jasper .....	11
Abbildung 4: Frequenzeinteilung im Elektroenzephalogramm .....	12
Abbildung 5: Versuchsaufbau .....	18
Abbildung 6: Berechnungsbeispiel der Permutationsentropie.....	26
Abbildung 7: Berechnungsbeispiel der Symbolischen Transferentropie .....	27
Abbildung 8: Frequenzbandleistungen der Kontrollprobanden, MCS- und UWS/VS-Patienten .....	35
Abbildung 9: Permutationsentropie des gesamten Kortex bei Kontrollprobanden, MCS- und UWS/VS-Patienten.....	37
Abbildung 10: Symbolische Transferentropie bei Kontrollprobanden, MCS- und UWS/VS-Patienten .....	39
Abbildung 11: Diagonalmatrizen der Symbolischen Transferentropie .....	39
Abbildung 12: Farbkodierte Darstellung der Symbolischen Transferentropie .....	40
Abbildung 13: Projektion der Variablen auf die Komponenten PC1-3 .....	41
Abbildung 14: Patient 7 – Diagonalmatrizen der Symbolischen Transferentropie.....	43
Abbildung 15: Patient 7 – farbkodierte Darstellung der Symbolischen Transferentropie .....	44
Abbildung 16: Patient 5 – Diagonalmatrizen der Symbolischen Transferentropie.....	45
Abbildung 17: Patient 5 – farbkodierte Darstellung der Symbolischen Transferentropie .....	46
Abbildung 18: Patient 2 – Symbolische Transferentropie.....	48
Abbildung 19: Patient 2 – Diagonalmatrizen der Symbolischen Transferentropie.....	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakteristika der Probanden.....	32
Tabelle 2:	Demografische Daten des Gesamtkollektivs und der MCS- und UWS/VS-Subgruppen .....	33
Tabelle 3:	Statistische Analyse der relativen Frequenzbandleistungen von DOC-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv .....	34
Tabelle 4:	Statistische Analyse der relativen Frequenzbandleistungen von MCS- und UWS/VS-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv .....	35
Tabelle 5:	Statistische Analyse der relativen Frequenzbandleistungen von MCS- im Vergleich zu UWS/VS-Patienten .....	36
Tabelle 6:	Statistische Analyse der Permutationsentropie von DOC-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv .....	36
Tabelle 7:	Statistische Analyse der Permutationsentropie von MCS- und UWS/VS-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv .....	37
Tabelle 8:	Statistische Analyse der Symbolischen Transferentropie von DOC-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv.....	38
Tabelle 9:	Statistische Analyse der Symbolischen Transferentropie von MCS- im Vergleich zu UWS/VS-Patienten .....	38
Tabelle 10:	Patient 7 – Coma Recovery Scale-Revised .....	42
Tabelle 11:	Patient 5 – Coma Recovery Scale-Revised .....	45
Tabelle 12:	Patient 2 – Coma Recovery Scale-Revised .....	47
Tabelle 13:	Follow-Up Ergebnisse Probanden 1–20.....	50

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	<i>area under the curve</i>
CI	<i>Konfidenzintervall</i>
CRS-R	<i>Coma Recovery Scale-Revised</i>
DOC	<i>disorders of consciousness</i>
EEG	<i>Elektroenzephalogramm</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
EPSP	<i>Exzitatorisches postsynaptisches Potential</i>
FDG	<i>Fluordesoxyglukose</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomografie</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>
IPSP	<i>Inhibitorisches postsynaptisches Potential</i>
LIS	<i>locked-in syndrome</i>
MCS	<i>minimally conscious state</i>
MCS+	<i>minimally conscious state plus</i>
PeEn	<i>Permutationsentropie</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomografie</i>
PK	<i>prediction probability</i>
Prel	<i>relative Leistung</i>
PVS	<i>persistent vegetative state</i>
STEn	<i>Symbolische Transferentropie</i>
UWS	<i>unresponsive wakefulness syndrome</i>
VS	<i>vegetative state</i>

## Symbolverzeichnis

$\alpha$	<i>Alpha</i>
$\beta$	<i>Beta</i>
$\delta$	<i>Delta</i>
$\gamma$	<i>Gamma</i>
$\theta$	<i>Theta</i>
$f$	<i>Frequenz</i>
$f_o$	<i>obere Grenzfrequenz</i>
$f_u$	<i>untere Grenzfrequenz</i>
$k$	<i>Transferverzögerung</i>
$n$	<i>Einbettungsdimension</i>
$\tau$	<i>Latenzzeit</i>
$\Omega$	<i>Ohm</i>
$\mu\text{V}$	<i>Mikrovolt</i>



### 1. Einleitung

*“Functional neuroimaging will never replace the clinical assessment of patients with altered states of consciousness.” (Laureys, Owen & Schiff, 2004, p. 544)*

Der Zustand der anhaltenden Bewusstseinsstörung nach schwerer Hirnschädigung gehört auch aktuell zu den nur eingeschränkt verstandenen Gebieten der Neurologie (Boly et al., 2012). Das Phänomen des Bewusstseins steht als eines der grundlegenden Kennzeichen des menschlichen Seins seit jeher im Mittelpunkt des philosophischen Interesses (Bernat, 2006). Die Schwierigkeit im Zusammenhang mit dem aus dem lateinischen *conscio*<sup>1</sup> hervorgehenden Begriff Bewusstsein spiegelt sich in verschiedenen Definitionsversuchen wider (Faymonville et al., 2004; Giacino, Fins, Laureys & Schiff, 2014). Eine Annäherung lieferte William James 1894 in seiner Definition des Bewusstseins als *„serially time-ordered, organized, restricted and reflective awareness of self and the environment“* (James, 1894, zitiert nach Giacino et al., 2014, p. 99).

Aus neurologischer Sicht wird das Bewusstsein analog zur Definition von James als Zusammenspiel der beiden Dimensionen Bewusstsein und Wachheit verstanden<sup>2</sup> (Multi-Society Task Force on PVS, 1994; Posner, Saper, Schiff & Plum, 2007). Bewusstsein setzt das Vorhandensein von Wachheit voraus, nicht jedoch umgekehrt, was bei Patienten im *„vegetative state“* (VS) deutlich wird (Jennett & Plum, 1972; Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Somit wird zwischen dem Inhalt des Bewusstseins und dessen Ausprägungsgrad im Sinne von Vigilanz und Wachheit unterschieden, insbesondere im Zusammenhang mit Beeinträchtigungen in diesen Bereichen (Posner et al., 2007; Tononi & Laureys, 2009). Der Inhalt des Bewusstseins soll dabei das tatsächliche *„besondere Erleben“* eines bestimmten Grades an Bewusstsein widerspiegeln (Tononi & Laureys, 2009, p. 386).

Durch die Fortschritte in der Intensiv- und Notfallmedizin und durch die Entwicklungen in der Neurochirurgie nimmt die Zahl an Patienten, die schwere akute Hirnschädigungen überleben und in einen Zustand reduzierten Bewusstseins übergehen, deutlich zu. Die herausfordernde klinische Diagnostik von Patienten mit

---

<sup>1</sup> Der lateinische Begriff *conscio* setzt sich zusammen aus *cum* (mit) und *scio* (ich weiß) (Faymonville et al., 2004).

<sup>2</sup> engl. *„awareness of self and environment“* und *„wakefulness“/“arousal“* (Majerus, Gill-Thwaites, Andrews & Laureys, 2005)

„disorders of consciousness“ (DOC) ist für die Einschätzung der Prognose und das weitere diagnostische und therapeutische Procedere ausschlaggebend. (Giacino, Kezmarysky, DeLuca & Cicerone, 1991; Laureys et al., 2004; Schnakers et al., 2008b) Die Schwierigkeit, den Bewusstseinsgrad zu validieren, spiegelt sich nicht zuletzt in wiederkehrenden Studienergebnissen und Fallberichten über die oft fehlerhafte klinische Einschätzung der Patienten wider (Andrews, Murphy, Munday & Littlewood, 1996; Childs, Mercer & Childs, 1993; Schnakers et al., 2009).

Bewusstsein ist kein Alles-oder-Nichts Phänomen (Alkire, Hudetz & Tononi, 2008; Majerus et al., 2005). Nach dem Verständnis des Bewusstseins als ein kontinuierliches Ausprägungsmerkmal können Patienten mit schwerer Hirnschädigung im Laufe der Regeneration verschiedene Stadien durchlaufen (Giacino et al., 2014). Für ein besseres Verständnis und zur Differenzierung dieser Stufen reduzierten Bewusstseins wurden in der DOC-Diagnostik die im Folgenden beschriebenen Zustände definiert. Abbildung 1 stellt diese Stadien unter Berücksichtigung der Zweidimensionalität aus Wachheit (*arousal*) und Bewusstsein (*consciousness*) schematisch dar.

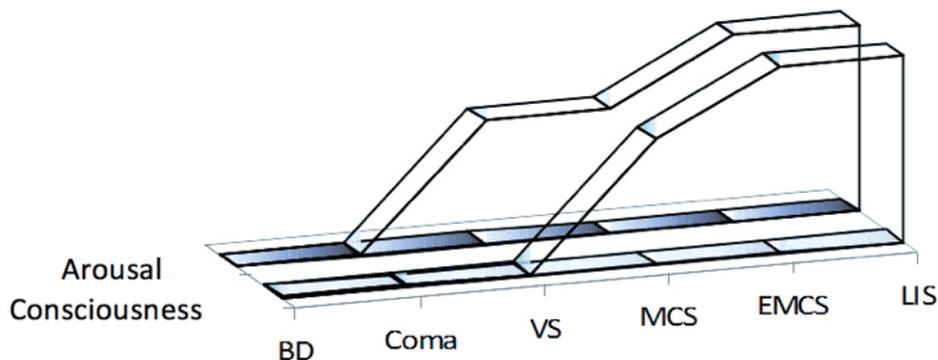


Abbildung 1: Bewusstseinsstufen (Schnakers, 2012)

BD = braindeath: Hirntod; Coma: Koma; VS: vegetative state; MCS: minimally conscious state; EMCS = emergence from minimally conscious state: Austritt aus MCS; LIS: locked-in syndrome

Patienten im Koma haben permanent geschlossene Augen und sind weder spontan noch durch Stimuli erweckbar (Multi-Society Task Force on PVS, 1994; Posner et al., 2007; Tononi & Laureys, 2009). Analog zu Abbildung 1 ist das Koma zudem durch ein fehlendes Bewusstsein seiner Selbst und der Umwelt bestimmt (Faymonville et al., 2004; Laureys et al., 2004). Der beeinträchtigten Erweckbarkeit der Patienten liegt eine gestörte Funktion des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) des Hirnstamms oder beider Hirnhälften zugrunde (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Ursachen sind unter anderem Schädelhirntraumen, Schlaganfälle, Hypoxien

oder metabolische Einflüsse (Tononi & Laureys, 2009). Zur Abgrenzung komatöser Zustände von einer vorübergehenden Vigilanzminderung wie Synkopen muss definitionsgemäß eine Dauer von über einer Stunde vorliegen (Faymonville et al., 2004; Laureys et al., 2004; Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Überlebende Patienten beginnen typischerweise innerhalb von zwei bis vier Wochen sich zu erholen, wobei ein VS sowie ein „*minimally conscious state*“ (MCS) als endgültige Zustände oder als Zwischenstadien bis zum vollständigen Bewusstsein eintreten können (Faymonville et al., 2004; Laureys et al., 2004).

Der Begriff VS wurde 1972 durch Jennett und Plum eingeführt, um Patienten zu beschreiben, die bei fehlendem Bewusstsein intakte autonome Funktionen sowie einen erhaltenen Schlafwachrhythmus zeigen (Jennett & Plum, 1972). Der in diesem Zusammenhang oft verwendete Begriff des „*persistent vegetative state*“ (PVS) (Jennett & Plum, 1972) ab einer Dauer von einem Monat deutet irrtümlicherweise eine Irreversibilität an, darf jedoch nicht im Sinne einer validierten Prognose missverstanden werden (Bernat, 2006; Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Der mit validierten Methoden festgestellte VS ist in der Regel persistent, wenn er bei traumatischen Ursachen über ein Jahr oder bei anderen Ätiologien drei Monate andauert (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Die fälschliche Annahme einer Irreversibilität kann bei einem PVS durch unzureichende Rehabilitationsmaßnahmen zu weitreichenden Folgen für die weitere Entwicklung und Lebensqualität des Patienten führen (von Wild, Laureys, Gerstenbrand, Dolce & Onose, 2012).

Die Bezeichnung „vegetativ“ beschreibt die erhaltenen vegetativen Funktionen der Patienten (z. B. Schlafwachrhythmus, Atmung). Ethische Bedenken bezüglich der impliziten Konnotation des Begriffs als nicht menschlichen Zustand veranlasste die Forderung nach einer neuen Bezeichnung. (von Wild et al., 2012)

Mit dem „*unresponsive wakefulness syndrome*“ (UWS) wurde ein neutraler, weniger negativ behafteter Begriff eingeführt (Laureys et al., 2010). In Abbildung 1 sind die wesentlichen Eigenschaften des UWS/VS dargestellt: Wachheit ohne Bewusstsein. Die Patienten öffnen und schließen die Augen, zeigen eine Spontanatmung sowie teils spontane Bewegungen wie Blinzeln und Grimassieren, die als Zeichen für Bewusstsein fehlgedeutet werden können (Bernat, 2006). Irritierend und für Angehörige schwer emotional einzuordnen sind die bei intakten Hirnstammfunktionen auch häufig zu beobachtenden Reaktionen wie Lächeln oder Weinen sowie reflektorische Augenbewegungen (Faymonville et al., 2004; Multi-Society Task Force

on PVS, 1994). Eine exakte klinische Beurteilung und die Erfassung möglicher Zeichen von Bewusstsein ist bei UWS/VS-Patienten insbesondere dann wichtig, wenn bestimmte Verhaltensanzeichen (z. B. Blickfolge, Fixation) Zweifel an einer korrekten Diagnose aufwerfen (Multi-Society Task Force on PVS, 1994).

Passend zum klinischen Bild wurde in Gehirnen von UWS/VS-Patienten postmortal ein weitgehend erhaltener Hirnstamm und Hypothalamus und insbesondere ein erhaltenes aufsteigendes retikuläres aktivierendes System (ARAS) nachgewiesen. Während Fragen bezüglich der neuronalen Mechanismen von Bewusstsein noch größtenteils unbeantwortet sind, wird dem cortico-thalamischen System relativ einheitlich eine bedeutende Rolle zugesprochen. Der Zustand in UWS/VS verdeutlicht, dass bei dessen gestörter Funktion die alleinige Funktion des Hirnstamms kein intaktes Bewusstsein bedingt. (Tononi & Laureys, 2009)

Patienten in UWS/VS können über Jahre in diesem Zustand bleiben oder in ein MCS übergehen (Giacino et al., 2002; Monti, Laureys & Owen, 2010a). Anders als UWS/VS-Patienten zeigen diese Patienten definitionsgemäß deutliche und reproduzierbare Zeichen eines gewissen Grades an Bewusstsein (Giacino et al., 2002). Die Einführung des Begriffs und der definierten Kriterien für MCS-Patienten im Jahr 2002 (Giacino et al., 2002) war die Voraussetzung zur Detektion fehldiagnostizierter UWS/VS-Patienten (Lehembre et al., 2012a).

Zur Vereinheitlichung dieser Kriterien wurden Skalen entwickelt, die durch einen standardisierten Ablauf des klinischen Assessments eine verbesserte Vergleichbarkeit gewährleisten. Die auch in dieser Studie angewandte „*JFK Coma Recovery Scale-Revised*“ (CRS-R) dient der Differenzierung von Subgruppen der DOC-Patienten. (Giacino, Kalmar & Whyte, 2004; Schnakers et al., 2009)

Die Einteilung in MCS und UWS/VS ist insbesondere für die Prognoseabschätzung von Bedeutung, da eine höhere Regenerationswahrscheinlichkeit und ein besseres Outcome bei Patienten in MCS gezeigt werden konnte (Giacino, 2004; Lehembre et al., 2012a; Schnakers, 2012). Die in der akuten Phase getroffene Klassifizierung sollte anhand wiederholter Erhebungen der CRS-R (Giacino et al., 2004) im Verlauf reevaluiert werden, um eine potentielle Regeneration des Bewusstseins festzustellen (Schnakers et al., 2009).

Der Übergang zu Stufen höheren Bewusstseins im Rahmen der Erholung ist fließend. Anlehnend an Beobachtungen von Patienten, die aus MCS regenerieren, wurde der Austritt aus MCS (EMCS) durch das Wiedererlangen von Fähigkeiten wie eine

„funktionelle Kommunikation“ oder einen „funktionellen Objektgebrauch“ definiert. (Giacino et al., 2002)

Im Zusammenhang mit Fehldiagnosen bei der klinischen Diagnostik von Patienten mit reduziertem Bewusstsein ist zudem das „*locked-in syndrome*“ (LIS) zu nennen. Das LIS ist zwar, wie in Abbildung 1 deutlich wird, nicht durch ein beeinträchtigt Bewusstsein charakterisiert, stellt sich jedoch klinisch durch eine Tetraplegie und/oder Deafferenzierung möglicherweise ähnlich dar. (Posner et al., 2007; Schnakers, 2012) Ein LIS kann bei Läsionen absteigender corticospinaler oder corticobulbärer Bahnen auftreten. Positronen-Emissions-Tomografie-(PET)-Aufzeichnungen, welche eine höhere Tracer-Aufnahme des Kortex von Patienten im LIS im Vergleich zu UWS/VS-Patienten belegen, stellen daher eine mögliche Methode zur apparativen Detektion dieser Patienten dar. (Multi-Society Task Force on PVS, 1994)

Die Schwierigkeit der Einschätzung des Bewusstseinszustands und die Einteilung in beschriebene Stadien liegt unter anderem darin, dass die minimalen Zeichen von Bewusstsein, die für ein MCS sprechen, nicht permanent vorhanden sind und daher häufig übersehen werden. Diese Situation setzt nicht nur einen geschulten Tester, sondern auch motorische Fähigkeiten des Patienten voraus, die oft nicht gegeben sind. (Andrews et al., 1996; Laureys & Schiff, 2012; Schnakers, 2012)

Die resultierenden Folgen für die Patienten sind immens. Eine korrekte klinische Bewusstseins einschätzung ist für die weitere medizinische Versorgung und Förderung des einzelnen Patienten wegweisend. (Laureys et al., 2004; Schnakers, 2012)

Aufgrund dieser Schwierigkeiten in der DOC-Diagnostik geraten technische Analysemethoden wie die funktionelle Bildgebung und dabei insbesondere Konnektivitätsanalysen des Gehirns zunehmend in den Fokus (Boly et al., 2012). Technische Methoden zur Einschätzung des Bewusstseinszustands werden aktuell vor allem im Rahmen der Forschung angewandt, um die strukturellen Grundlagen des Bewusstseins besser zu verstehen (Laureys et al., 2004). Ihr Einsatz in der klinischen Routine könnte die Behandlung der herausfordernden DOC-Patientengruppe in Zukunft verbessern (Boly et al., 2012; Schnakers et al., 2008a). Andererseits können aus einer indirekten maschinellen Messung des Bewusstseinsgrades auch neue medizinische und ethische Probleme entstehen (Laureys et al., 2004).

Das im Rahmen dieser Arbeit vorrangig besprochene Elektroenzephalogramm (EEG) stellt hinsichtlich einer „direkten und objektiven Erfassung spontaner Hirnaktivität“ unabhängig von der Möglichkeit zur Verhaltensäußerung seitens des Patienten

(Schnakers et al., 2008a, p. 927) auch angesichts der breiten Verfügbarkeit eine aussichtsreiche Methode dar (Lehembre et al., 2012a; Lehembre et al., 2012b).

Im Hinblick auf ein besseres Verständnis der den DOC zugrundeliegenden Mechanismen ist die Einbeziehung verschiedener Methoden ein vielversprechender Ansatz zur Etablierung einer automatisierten Diagnostik für hirngeschädigte Patienten. Die Integration verschiedener Modalitäten ermöglicht eine ganzheitliche Analyse der Pathophysiologie bei DOC-Patienten sowie von Bewusstseinsstörungen im Allgemeinen. Neben dem klinischen Benefit für DOC-Patienten stellt ein solches Vorgehen somit auch eine Möglichkeit dar, neue Erkenntnisse über die grundlegenden Eigenschaften von Bewusstsein zu gewinnen. (Laureys et al., 2004; Laureys & Schiff, 2012)

### **2. Fragestellung**

Die klinische Einschätzung unter Nutzung strukturierter Skalen wie der CRS-R (Giacino et al., 2004) gilt als Standardverfahren zur Erfassung des Bewusstseinszustandes hirngeschädigter Patienten. Dennoch bestehen Bestrebungen, dieses Vorgehen in Zukunft durch technische Analysemethoden zu ergänzen. (Boly et al., 2012)

Die potentielle Assoziation zwischen klinischen und technischen Befunden sollte im Rahmen der vorliegenden Studie durch eine wiederholte klinische Beurteilung von 20 Patienten und deren Einteilung in UWS/VS- und MCS-Untergruppen sowie durch parallele elektrophysiologische und bildgebende Untersuchungen (EEG, funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), PET) analysiert werden. Durch diesen multimodalen Ansatz können die Vorteile der räumlichen und zeitlichen Auflösung der Methoden kombiniert werden und so zu einem besseren mechanistischen Verständnis beitragen.

Auf der Suche nach einem verlässlichen und im klinischen Alltag möglichst einfach einsetzbaren Tool, konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf die Rolle des EEG und beschreibt verschiedene Methoden der EEG-Analyse. Die Aussage des einleitenden Zitats, dass technische Methoden in der DOC-Diagnostik niemals die klinische Einschätzung der Patienten ersetzen werden, soll abschließend unter Berücksichtigung der Studienergebnisse diskutiert werden.

### **3. Grundlagen des Elektroenzephalogramms**

Das EEG ist ein wichtiger Bestandteil neurologischer Differentialdiagnostik. Die 1929 erschienene Veröffentlichung „Über das Elektrenkephalogramm des Menschen“ des deutschen Psychiaters Hans Berger lieferte früh wichtige Grundlagen zur Entstehung und zum Informationsgehalt des EEG (Berger, 1929, zitiert nach Jordan, 2010). Dennoch sind die zugrundeliegenden physiologischen Abläufe noch nicht gänzlich verstanden (Korn & Faure, 2003).

Der folgende Abschnitt beschreibt die technischen Grundlagen und das moderne Verständnis des EEG sowie Möglichkeiten und Limitationen im Rahmen seiner klinischen und wissenschaftlichen Anwendung.

#### **3.1. Entstehung und Verarbeitung des EEG**

##### **3.1.1. Physiologische Grundlagen**

Bei der EEG-Aufzeichnung werden die spontanen Aktivitäten von Nervenzellen als elektrische Spannungsschwankungen an der Kopfhaut durch Elektroden erfasst (Hagemann, 1999; Jordan, 2010). Dabei ermöglicht das EEG neben der Aufzeichnung normaler Hirnaktivität auch die Darstellung von Veränderungen beispielsweise bei Zuständen wie Schlaf oder Anästhesie, bei Erkrankungen wie der Epilepsie oder, wie im Rahmen dieser Studie, bei anhaltenden Bewusstseinsstörungen (Teplan, 2002). Wichtig für das Verständnis der EEG-Muster ist die Differenzierung zwischen den im Kortex lokalisierten, direkten Potentialgeneratoren und Strukturen, die diese Signale beeinflussen (Hagemann, 1999; Zschocke & Hansen, 2012). Der Entstehungsprozess der Potentialfelder wird im Folgenden schematisch beschrieben.

Während die EEG-Potentialschwankungen zunächst als Summation einer Vielzahl von Aktionspotentialen synchroner kortikaler Neuronen verstanden wurden (Adrian & Matthews, 1934), konnte später die synaptische Aktivität (Li & Jasper, 1953) mit den dadurch ausgelösten postsynaptischen Potentialen als Generator erkannt werden. Diese Theorie scheint den registrierten relativ langsamen Schwankungen besser gerecht zu werden. (Creutzfeldt & Houchin, 1974, Hubbard, Llinás & Quastel, 1969, zitiert nach Hagemann, 1999; Zschocke & Hansen, 2012)

Der Entstehungsmechanismus ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

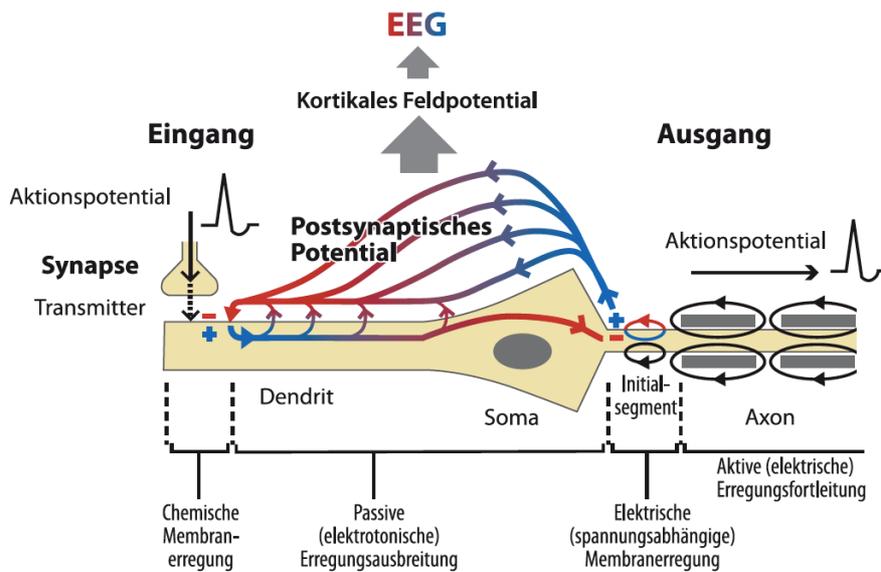


Abbildung 2: Entstehung der Signale im Elektroenzephalogramm (EEG) (Zschocke & Hansen, 2012)

Bei Aktivierung einer Synapse durch ein Aktionspotential kommt es zur Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt und darauffolgender Transmitter-Rezeptorwirkung an der subsynaptischen Membran. Die dabei je nach Synapsen-Typ (exzitatorisch, inhibitorisch) ausgelösten Ionenverschiebungen entlang der Zellmembran verändern das Membranpotential der subsynaptischen Membran im Sinne einer Hypo- beziehungsweise Hyperpolarisation. Diese subsynaptischen Potentiale lösen wiederum eine Potentialänderung der sich anschließenden postsynaptischen Membran aus, im Falle einer Hypopolarisation ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) sowie bei einer Hyperpolarisation ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP). Die Ionenverschiebungen zwischen subsynaptischer und postsynaptischer Membran führen zur Ausbildung eines elektrischen Dipols. Die sich passiv fortleitenden postsynaptischen Potentiale breiten sich in ihrer elektrischen Wirkung extrazellulär zu einem größeren Feld an Potentialdifferenzen aus. Die Summe vieler solcher Dipole führt zur Ausbildung von Potentialfeldern, die auch kortikale Feldpotentiale genannt werden und als EEG an der Kopfhaut aufgezeichnet werden können. Die wechselnde elektrische Feldaktivität, die durch die Elektroden an der Kopfhaut aufgezeichnet wird, entsteht vor allem durch Neurone mit senkrechter Ausrichtung im Kortex und somit vorrangig durch postsynaptische Potentiale der großen Pyramidenzellen. (Hagemann, 1999; Wilhelm, Bruhn & Kreuer, 2006; Zschocke & Hansen, 2012)

Der Rhythmus dieser im EEG dargestellten Potentialschwankungen beruht auf der zweiten Ebene der EEG-Entstehung. Hierbei handelt es sich um komplexe Wechselbeziehungen zwischen kortikalen und subkortikalen Bereichen, die als funktionelle Generatoren des EEG-Rhythmus angenommen werden. Diese subkortikalen Strukturen beeinflussen durch Projektionsverbindungen zum Kortex dessen Aktivität und somit die Entstehung der EEG-Muster. Die Projektionen entspringen nach heutiger Sicht hauptsächlich aus neuronalen Strukturen des Thalamus, der seinerseits von der *Formatio reticularis* moduliert wird. (Hagemann, 1999; Wilhelm et al., 2006)

### **3.1.2. Aufzeichnung und Beschreibung des EEG-Signals**

Die Erfassung des EEG-Signals erfolgt über Kopfhautelektroden, deren Anordnung nach dem internationalen *10-20 System* durch Jasper aus dem Jahr 1958 standardisiert ist (Jasper, 1958, zitiert nach Hagemann, 1999; Klem, Lüders, Jasper & Elger, 1999). Für eine bessere Vergleichbarkeit der EEG-Aufzeichnungen wird, unter Berücksichtigung der individuellen Kopfgröße, der relative Abstand der Elektroden zueinander in Form eines Liniengitters definiert, in dem je nach Kanalzahl die Elektroden angeordnet sind (Hagemann, 1999; Jordan, 2010).

Dieses System ermöglicht eine Unterteilung des Kopfs in definierte Abschnitte die sich an bestimmten Landmarken („Nasion“, „Preauricular“ und „Inion“ siehe Abbildung 3) orientieren. Die Benennung der Elektroden erfolgt über die Regionen (frontal, zentral, temporal, parietal, okzipital) und einer geraden beziehungsweise ungeraden Nummer für die rechte und linke Kopfseite. Durch die Elektrodenanordnung wird der gesamte Kortex erfasst. (Hagemann, 1999; Klem et al., 1999; Sanei & Chambers, 2007; Teplan, 2002)

Abbildung 3 verdeutlicht die Anordnung und Bezeichnung der Elektroden in 10 %- und 20 %-Abständen. Eine Beschreibung der in der vorliegenden Studie verwendeten 64-Kanal Elektrodenhaube folgt in Abschnitt 4.1.

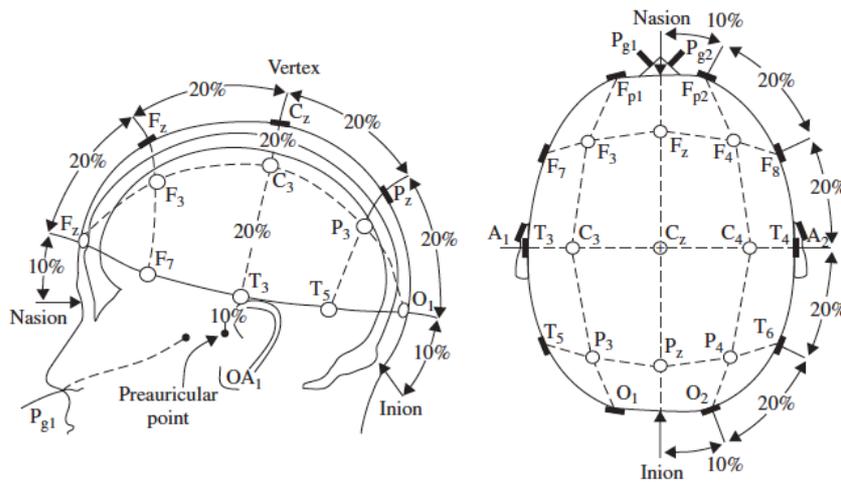


Abbildung 3: 10-20 System der Elektrodenanordnung nach Jasper (Sanei & Chambers, 2007)

*F = frontal, C= central, T = temporal, P = parietal, O = okzipital; Zusätze: z = zero, gerade Ziffern = rechte Seite, ungerade Ziffern = linke Seite*

Verschiedene Elektrodentypen können oberflächlich als Kopfhautelektroden angebracht oder bei Langzeitmessungen als Nadelektroden implantiert werden. Für Messungen mit einer größeren Anzahl an Ableitelektroden kommen wie in der vorliegenden Studie meist Elektrodenhauben zum Einsatz. (Sanei & Chambers, 2007; Teplan, 2002)

Bei der visuellen Analyse des EEG-Signals wird zunächst der vorherrschende Rhythmus beschrieben, wodurch bereits erste Auffälligkeiten detektiert werden können (Lehembre et al., 2012a). Die EEG-Aufzeichnung zeigt eine Frequenzbandbreite von 0,5–100 Hertz, wobei sich die Analyse meist vor allem auf Frequenzen bis 30 Hertz konzentriert (Thakor & Tong, 2004). Der darüber liegende Gamma-Frequenzbereich spielt weniger für die klinische Anwendung als für die Forschung eine Rolle (Zschocke & Hansen, 2012). Die direkt aus dem Kortex ableitbaren höheren Frequenzspektren werden durch verschiedene zwischen Kortex und Elektroden liegende anatomische Strukturen wie Dura, Schädelknochen und Kopfhaut im Rahmen der sogenannten Tiefpassfilterung abgeschwächt (Hagemann, 1999; Jordan, 2010; Wilhelm et al., 2006).

Mehr basierend auf Erfahrung als auf Kenntnis der genauen Entstehungsmechanismen, hat sich die traditionelle Einteilung in folgende Frequenzbänder etabliert (Jordan, 2010):

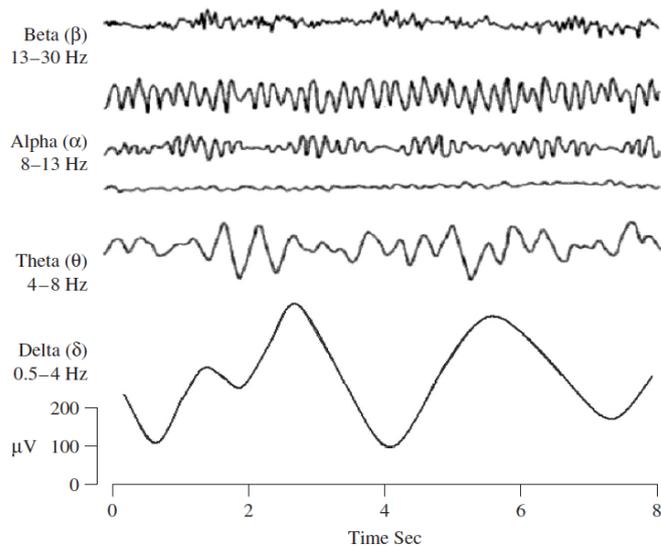


Abbildung 4: Frequenzeinteilung im Elektroenzephalogramm (EEG) (Sanei & Chambers, 2007)

Das EEG gesunder Erwachsener bei Wachheit, jedoch in Ruhe und Entspannung mit geschlossenen Augen zeichnet sich zu etwa 85 % durch ein relativ synchrones Alpha-Muster mit Frequenzen von 8–13 Hertz aus, das mit einem posteriorem Maximum Amplituden bis zu 150 Mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) aufweist. Der Amplitudenverlauf ist dabei meist spindelförmig, daher auch als Alpha-Spindel bezeichnet, und Ausdruck einer synchronen kortikalen Aktivität. (Hagemann, 1999)

Die Öffnung der Augen führt über eine Aktivierung der Sehrinde zur einer als Beta-Rhythmus bezeichneten Aktivität mit Frequenzen bis 30 Hertz (Jordan, 2010).

Eine solche Blockade des Alpha-Rhythmus (Alpha-Block) tritt bei jeder Form von Aufmerksamkeit (z. B. Denken, Rechnen) auf und geht mit einer eher ungleichmäßigen Aktivität einher. Sie weist dabei Amplituden bis 30  $\mu\text{V}$  auf und wird als desynchronisierte verstärkte Aktivierung der kortikalen Neuronen verstanden. (Hagemann, 1999)

Bei einer Abnahme der Aufmerksamkeit und des Grades des Wachzustands nimmt die Frequenz der EEG-Aufzeichnung ab (Hagemann, 1999). Folglich sind bei sinkender Aktivität Verschiebungen in Richtung Theta-Bandleistung zu beobachten, während bei tiefem Schlaf Delta-Rhythmen mit Frequenzen von 0,5–4 Hertz eintreten (Lehembre et al., 2012a). Die Amplitudenbandbreite des EEG liegt bei etwa 10–300  $\mu\text{V}$  (Thakor & Tong, 2004).

Veränderungen des vorherrschenden Rhythmus des EEG-Signals werden unter anderem im Rahmen von Hirnschädigungen beobachtet (Lehembre et al., 2012a),

welche sich als abnorme Muster, reduzierte Frequenzen und Amplituden oder als Verschiebungen des dominanten Frequenzbereichs äußern (Teplan, 2002).

Das EEG besitzt dadurch vielfältige Einsatzmöglichkeiten in Klinik und Forschung (Teplan, 2002). Die Vorteile des Verfahrens sind seine technisch einfache, bettseitige Verfügbarkeit sowie sein hohes zeitliches Auflösungsvermögen, während die im Gegensatz dazu begrenzte räumliche Auflösung im Vergleich zur Bildgebung nachteilig wirkt (Jordan, 2010; Teplan, 2002; Wilhelm et al., 2006). Insbesondere die Tiefpassfilterung durch die anatomischen Gegebenheiten der oberflächlichen EEG-Aufzeichnung (s. o.) limitiert das räumliche Auflösungsvermögen des EEG (Jordan, 2010). Daher sind simultane Messungen von EEG und Bildgebung vorteilhaft (Teplan, 2002).

Weiter treten bei der EEG-Aufzeichnung die im folgenden Abschnitt beschriebenen Artefakte auf.

### **3.1.3. Artefakte**

Entsprechend ihrer Entstehung lassen sich Artefakte in patientenbedingte und technische Artefakte einteilen. Zu den patientenbedingten oder biologischen Störungen gehören Augenbewegungs- und Lidschlagartefakte, die als Elektrookulogramm (EOG) aufgezeichnet werden, Artefakte des Elektrokardiogramms (EKG) sowie Wackelartefakte einzelner Elektroden durch den Pulsschlag eines benachbarten Blutgefäßes. Auch ein verstärktes Schwitzen des Patienten kann durch eine Beeinträchtigung der Elektrodenpräparation zu Impedanz-Schwankungen und damit Artefakten führen. (Teplan, 2002; Zschocke & Hansen, 2012)

Durch die Überschneidung der Frequenzen und der Amplitude von EKG, EOG und EEG ist eine Bereinigung dieser Artefakte im Rahmen der Vorverarbeitung für eine valide EEG-Analyse erforderlich (Thakor & Tong, 2004).

Weitere Ursachen für biologische Störungen sind eine motorische Unruhe sowie Bewegungsartefakte beispielsweise durch Atembewegungen. Da diese vor allem durch mechanische Störungen der Elektroden entstehen, werden sie oft zu den technischen Artefakten gezählt. (Zschocke & Hansen, 2012)

Insbesondere Bewegungsartefakte spielen im Rahmen der vorliegenden Studie aufgrund der eingeschränkten Kommunikationsmöglichkeit mit den Patienten eine bedeutende Rolle. Der Einfluss dieser Einschränkung auf die Validität der Studienergebnisse wird in Abschnitt 6 diskutiert.

Technische Artefakte können elektrodenabhängig durch Defekte oder durch Bewegungen des Patienten entstehen, wobei eine gründliche Präparation der Elektroden die Übergangsimpedanzen minimiert. Weiter entstehen technische Artefakte durch Defekte oder Bewegung der Kabel sowie durch 50 Hertz Wechselstromstörungen benachbarter Elektrogeräte. (Jordan, 2010; Teplan, 2002) Auch die in der vorliegenden Studie auftretenden elektromagnetischen Störungen durch die parallele EEG-Aufzeichnung innerhalb des MRT-Scanners sollten bei der Analyse des EEG-Signals berücksichtigt werden. Die verschiedenen Einflüsse und Artefakte beeinflussen im Gesamten die Qualität der EEG-Aufzeichnung (Lehembre et al., 2012a; Teplan, 2002).

Zur Minimierung von Artefakten kommen frequenzbegrenzende Filter zum Einsatz, die in die Messkette entweder hardware- (analoge oder digitale Filter) oder softwareseitig (digitale Filter) integriert werden. Dazu gehören Hochpassfilter zur Bereinigung niederfrequenter Artefakte (Teplan, 2002) sowie Tiefpassfilter zur Reduktion von Störungen durch elektrische Geräte (Bronzino, 2006; Teplan, 2002). Zur Ausschaltung von Wechselstromstörungen kann ein Tiefpassfilter ab etwa 50 Hertz genutzt werden, da die essentiellen Frequenzbänder der beobachteten Hirnaktivität meist unter 40 Hertz liegen. Ein Bandfilter in diesem Frequenzbereich ermöglicht eine Reduktion dieser Artefakte durch umliegende elektrische Geräte, ohne sämtliche darüberliegende Frequenzen von der Analyse auszuschließen. (Bronzino, 2006; Teplan, 2002)

### **3.2. Modernes Verständnis des EEG**

Auf der Grundlage neuer Erkenntnisse zur EEG-Entstehung hat sich die Vorstellung in Richtung eines nicht-linearen Modells entwickelt. Dabei wird das EEG-Signal nicht mehr rein als Summation einzelner Neuronenaktivitäten im Sinne einer Synchronisationstheorie betrachtet, sondern als Ausdruck einer Kopplung und Informationsübertragung zugrundeliegender Strukturen des Gehirns. (Faure & Korn, 2001; Jordan, 2010; Thakor & Tong, 2004; Zschocke & Hansen, 2012)

Die traditionelle Spektralanalyse basiert auf der Vorstellung des EEG als ein stationäres dynamisches System mit linearen stochastischen Eigenschaften. Das moderne Verständnis entwickelt sich dagegen in Richtung eines nicht-linearen und nicht-stationären dynamischen Systems. (Jordan, 2010; Thakor & Tong, 2004)

Insbesondere im Hinblick auf den zellulären Entstehungsmechanismus werden dem EEG nicht-lineare Eigenschaften zugeschrieben. Zudem geht nach moderner Ansicht die ausgeprägte Dimensionalität des Gehirns mit chaotischen Merkmalen einher. (Jordan, 2010)

Chaotische Systeme verhalten sich nicht-linear, wodurch anfängliche Fehler einer Messung im Verlauf nicht vorhersagbar zu und abnehmen. Da diese Veränderungen aus der Systemdynamik heraus entstehen, können sie dennoch als nicht stochastisch verstanden werden: Sie sind deterministisch, aber der Zustand reagiert empfindlich auf kleinste Veränderungen der aktuellen Bedingungen. (Faure & Korn, 2001)

Auch aufgrund der eingeschränkten Objektivität und Untersucherabhängigkeit der visuellen EEG-Analyse wurden quantitative lineare und nicht-lineare Messparameter entwickelt (Thakor & Tong, 2004), die in Abschnitt 4.5 genauer beschrieben werden.

## **4. Methodik und Probanden**

Im Folgenden werden der Ablauf der Studie sowie die Verarbeitung des Datensatzes beschrieben. In Abschnitt 4.1 werden die Grundlagen des Studiendesigns sowie der Versuchsaufbau der Messung thematisiert. In den Abschnitten 4.2 und 4.3 folgt eine Beschreibung der Probandenauswahl und der klinischen Beurteilung mittels CRS-R. Die Beschreibung des Ablaufs der Studie mit Vorbereitung, Messung und Verlaufsuntersuchung, die Verarbeitung der gewonnenen Daten und eine Erläuterung der verwendeten Messparameter finden sich in den Abschnitten 4.4 bis 4.7.

### **4.1. Studiendesign und Versuchsaufbau**

Die Datenerhebung erfolgte an 20 Probanden im Zeitraum von April 2013 bis August 2014. Die Rekrutierung der Patienten fand in Kooperation mit dem Therapiezentrum Burgau statt. Eingeschlossen wurden Patienten mit akuter Hirnschädigung der Intensivstationen und der toxikologischen und neurologischen Abteilungen des Klinikums rechts der Isar sowie Patienten in Rehabilitation des Therapiezentrums Burgau, die für den entsprechenden Zeitraum ans Klinikum rechts der Isar verlegt wurden. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München geprüft und genehmigt.

Bei 17 Probanden des Kollektivs erfolgte eine kombinierte EEG-PET-fMRT-Messung. Bei weiteren drei Patienten fand eine EEG-Ruhemessung im Therapiezentrum Burgau statt, sowie eine separate PET-fMRT-Aufzeichnung am Klinikum rechts der Isar. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse wurden für die Auswertung der EEG-Gruppenanalyse nur die 17 im Klinikum rechts der Isar gemessenen EEG-Aufzeichnungen verwendet.

Die Datenerfassung der Studie fand innerhalb drei aufeinanderfolgender Tage im Klinikum rechts der Isar statt. Dabei erfolgte eine Einteilung der DOC-Patienten in Untergruppen anhand der CRS-R sowie eine anschließende kombinierte EEG-PET-fMRT-Messung. Dokumentiert wurden außerdem das Alter, die Ätiologie, der Schädigungszeitpunkt sowie die Ergebnisse der klinischen Beurteilung gemäß der CRS-R. Notwendige Vorbereitungen wurden bei hausinternen Patienten in der jeweiligen Abteilung, bei Patienten aus Burgau in der Abteilung für Neurologie des Neuro-Kopf-Zentrums des Klinikums rechts der Isar durchgeführt.

Die Messung erfolgte in der Abteilung für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar. Für die simultane EEG-Messung wurde eine MRT-taugliche 64-Kanal Elektrodenhaube mit nicht-magnetischen Ag/AgCl-Ringelektroden (Easycap, Herrsching, Deutschland) verwendet (Golkowski et al., 2017; Jordan et al., 2013). Einer der Kanäle wurde dabei als EKG-Ableitung genutzt (Jordan et al., 2013). Die Elektrodenposition der Haube entspricht dem in Abschnitt 3 beschriebenen, international gebräuchlichen 10-20 System. Eine Abbildung der Elektrodenpositionen der im Rahmen dieser Studie verwendeten 64-Kanal Haube ist in Anhang 1 aufgeführt. Zwei nicht-magnetische 32-Kanal EEG-Verstärker (BrainAmp MR, Brain Products, Gilching, Deutschland) (Golkowski et al., 2017; Jordan et al., 2013) gewährleisteten durch die Verstärkung der Rohsignale eine für die EEG-Aufzeichnung ausreichende Signalstärke (Bronzino, 2006). Über die Zwischenschaltung einer Interface-Einheit (SyncBox, Brain Products) sollten durch zeitliche Synchronisation der MRT-Gradienten mit den EEG-Verstärkern Fehler bei der fMRT-Artefaktkorrektur vermieden werden (Jordan et al., 2013). Die Aufzeichnung erfolgte bei einer Abtastfrequenz von 5 kHz (BrainVision Recorder, Brain Products) (Golkowski et al., 2017; Jordan et al., 2013).

Die parallele PET-fMRT-Messung wurde mit einem integrierten Siemens Biograph MRT-Scanner (Siemens Medical Solutions) der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Vor Messbeginn wurde eine sechsstündige Nüchternperiode eingehalten. Unmittelbar vor der intravenösen FDG-Injektion wurde die PET-Aufzeichnung gestartet. Als Sequenzen für die MRT-Aufzeichnungen wurden zwei T2\*-gewichtete Gradientenechosequenzen (*EPI echo-planar-imaging*) von 10 Minuten 8 Sekunden sowie eine T1-gewichtete MPRAGE (*magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo*) Sequenz von etwa 5 Minuten als anatomische Referenz gewählt. (Golkowski et al., 2017)

Über MRT-taugliche Kopfhörer, die parallel zur EEG-Verkabelung unter Verwendung eines Verstärkers in den Versuchsaufbau integriert wurden, wurden die Kommandos der Task-Aufzeichnung von der Konsole im Vorraum an die Patienten weitergegeben. Die erfolgten Task-Aufzeichnungen waren nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und Auswertungen. Über den Monitor im Vorraum wurden die Vitalparameter der Patienten während der gesamten Messung kontrolliert. Eine Übersicht über den Versuchsaufbau liefert Abbildung 5.

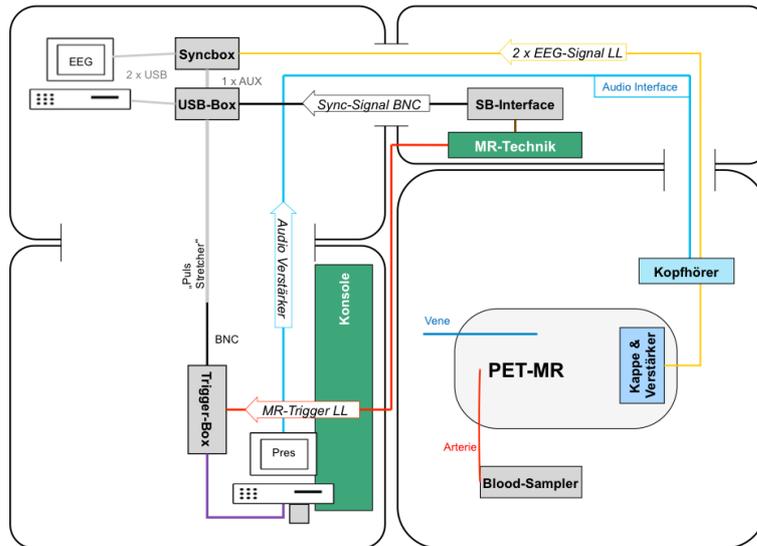


Abbildung 5: Versuchsaufbau nach Ilg R. (unveröffentlichtes Studienprotokoll)

## 4.2. Probandenauswahl

Grundvoraussetzung für eine Aufnahme der Patienten in die vorliegende Studie waren anhaltende Bewusstseinsstörungen in UWS/VS oder MCS nach primärer oder sekundärer Hirnschädigung. Angaben zu den Ätiologien innerhalb des Probandenkollektivs der Studie folgen in Abschnitt 5.1.

### 4.2.1. Einschlusskriterien

Die Auswahl der Patienten erfolgte zudem unter folgenden Voraussetzungen:

- kardiopulmonale Stabilität sowie Spontanatmung
- Notwendigkeit eines arteriellen Zugangs
- Einwilligung des gesetzlichen Betreuers

### 4.2.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die Teilnahme entsprechender Probanden waren:

- Kontraindikationen für ein PET oder MRT (MR-taugliche Trachealkanülen stellten dabei keine Kontraindikation dar)
- ausgeprägte Bewegungsunruhe
- stark ausgeprägte strukturelle Hirnschädigung

Für die Messungen wurde eine eventuell vorbestehende Medikation beibehalten. Auch orale Sedativa (z. B. niedrigdosierte Benzodiazepine) wurden fortgeführt, eine intravenöse Sedierung wurde jedoch ausgeschlossen. Aufgrund der starken Bewegungsartefakte der Probanden während der Messung wurde der Einsatz einer zusätzlichen Sedierung besprochen, jedoch aufgrund des potentiellen Einflusses<sup>3</sup> auf die Messergebnisse der beobachteten Hirnregionen wieder verworfen. (Golkowski et al., 2017)

### **4.3. Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)**

Am Vortag der kombinierten EEG-PET-fMRT-Messung, am Messtag selbst sowie am darauffolgenden Tag erfolgte ein klinisches Assessment gemäß der JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R).

Diese aktuell in der DOC-Diagnostik führende Skala für die herausfordernde Unterscheidung zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten ermöglicht eine standardisierte klinische Einschätzung des Bewusstseinszustands. Hierbei werden im Rahmen eines Protokolls verschiedene Items zu folgenden Teilbereichen untersucht (Giacino et al., 2004; Maurer-Karattup, 2008):

- Vigilanz
- auditive Funktionen
- visuelle Funktionen
- motorische Funktionen
- orale Bewegungen/Sprechfunktionen
- Kommunikationsfunktionen

Mittels der Arousskala wurde die Vigilanz mit den Graden „nicht erweckbar“, „Augenöffnen mit/ohne Stimulation“ sowie „Aufmerksamkeit“ erfasst (Giacino et al., 2004; Maurer-Karattup, 2008). Die Interventionen des Arousalprotokolls durch Stimulation verschiedener Körperregionen sollten gemäß dem Manual der CRS-R bei anhaltend geschlossenen Augen sowie nachlassender Reaktion während der Testung wiederholt werden (Maurer-Karattup, 2008).

---

<sup>3</sup> Es gibt Hinweise zum Einfluss von sedierender Medikation auf Konnektivitäten (Boveroux et al., 2010; Jordan et al., 2013; Ranft et al., 2016) und die Glukoseaufnahme (Alkire et al., 1995; Kaisti et al., 2003).

Als nicht in die Bewertung eingehendes Zusatzkriterium wurde das „reizbezogene Verhalten außerhalb der Untersuchung“ im Sinne von „Gestik, Vokalisation oder affektiven Reaktionen (z. B. Lächeln, Lachen, Grimassieren, Weinen)“ beobachtet. Hierbei sollten dem Patienten nahestehende Personen wie Angehörige oder Behandler in die Bewertung einbezogen werden (siehe Abschnitt 6.6). (Maurer-Karattup, 2008)

Bei der Durchführung der Tests wurde nach den Vorgaben des Manuals der CRS-R die Konstanz der Reaktionen auf die jeweiligen Aufforderungen beobachtet und dokumentiert (Giacino et al., 2004). Die Erfassung definierter Antworten auf Reize verschiedener sensorischer Bereiche ermöglichen eine notwendige Systematik in der klinischen Beurteilung der Patienten und eine Abgrenzung zu Reflexen (Bernat, 2006; Giacino et al., 2004).

Neben einer Erfassung der Punktwerte in jedem Funktionsbereich ist bei Erreichen von definierten Reaktionskriterien eine Zuordnung zu den Subgruppen möglich, wie beispielsweise bei wiederholter Objektfixierung eine Einstufung als MCS (Giacino et al., 2004). Die Untergruppen in der DOC-Diagnostik wurden in Abschnitt 1 bereits angesprochen. Bei abweichenden Ergebnissen der wiederholt durchgeführten CRS-R wurde hinsichtlich einer Zuteilung des Patienten in die UWS/VS- oder MCS-Gruppe das jeweils beste Ergebnis gewertet.

Die in dieser Studie verwendete revidierte Version der CRS (CRS-R) aus dem Jahr 2004 ist das Ergebnis einer Überarbeitung aller Teilbereiche der Skala (Giacino et al., 2004). Die revidierte Version der CRS ist unter anderem auf die von der *Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup* vorgeschlagenen Kriterien für MCS (Giacino et al., 2002) zurückzuführen und hat dabei beste Voraussetzungen MCS-Patienten durch Detektion der oft schwer zu identifizierenden, minimalen Zeichen erhaltenen Bewusstseins zu erkennen (Giacino et al., 2004; Schnakers et al., 2008b).

Beim Vergleich mit anderen in der DOC-Diagnostik verwendeten Instrumenten (z. B. *Glasgow Coma Scale (GCS)*, *Wessex Head Injury Matrix (WHIM)*, *Full outline of Unresponsiveness scale (FOUR)* als Variation der GCS<sup>4</sup>) konnte hinsichtlich der Erkennung dieser minimalen Zeichen von Bewusstsein eine signifikant höhere Sensitivität der französischen Version der CRS-R gezeigt werden. Dabei erwies sich der visuelle Bereich des Protokolls als am sensitivsten, was die Bedeutung der

---

<sup>4</sup> Unter anderem wurde im Hinblick auf die oft eingeschränkten verbalen Funktionen der Patienten auf die verbale Subskala verzichtet (Schnakers et al., 2008b).

Erfassung von Kriterien wie Fixation und Blickfolge für eine verlässliche klinische Einschätzung unterstreicht. Zudem stellte die Studie eine gute Reliabilität der CRS-R beim Vergleich der Ergebnisse verschiedener Untersucher heraus. (Schnakers et al., 2008b)

Obschon das standardisierte Protokoll der CRS-R eine verbesserte Objektivierbarkeit gewährleistet und der diagnostische Nutzen und die Verlässlichkeit des Instruments in Studien belegt wurde (Giacino et al., 2004; Schnakers et al., 2008b), stellen sich Fragen bezüglich eventueller Limitationen ihres Einsatzes. Entsprechende Einschränkungen sowie die mit potentiellen Fehldiagnosen einhergehenden Folgen für die Patienten werden in Abschnitt 6 diskutiert.

Das Ergebnisformular, das mit dem CRS-R-Manual für die Erhebung des klinischen Status im Rahmen der vorliegenden Studie verwendet wurde, ist in Anhang 2 aufgeführt. Bei den wiederholten Follow-Up-Erhebungen wurde erneut der klinische Bewusstseinszustand anhand des standardisierten Protokolls beurteilt. Durch die mehrmalige Erhebung während des Studienablaufs und einer Dokumentation sowohl der Gesamtpunktzahl als auch der erreichten Werte innerhalb der Funktionsbereiche war neben der Zuordnung zu den Gruppen MCS und UWS/VS auch ein intraindividueller Vergleich der erfassten Verhaltensreaktionen im Verlauf möglich.

### **4.4. Studienablauf**

#### **4.4.1. Vorbereitungen**

Im Vorfeld wurden die gesetzlichen Betreuer über den Ablauf der Studie sowie die Risiken im Zusammenhang mit der Messung aufgeklärt und etwaige Kontraindikationen anhand einer ausführlichen Anamneseerhebung ausgeschlossen. Voraussetzung für die Durchführung der Messungen war eine schriftliche Zustimmung der gesetzlichen Betreuer. Im Rahmen der Vorbereitung wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Krankenhaushygiene des Klinikums rechts der Isar ein Screening auf multiresistente Keime mit entsprechenden Konsequenzen (Isolation der Probanden bei positivem Befund) durchgeführt. Der arterielle Zugang für die PET-fMRT-Messung wurde durch einen Anästhesisten angelegt.

#### **4.4.2. Messung**

Am Tag vor der Messung erfolgte eine erste klinische Einschätzung anhand des standardisierten Protokolls der CRS-R (siehe Abschnitt 4.3). Am Tag der Messung wurden die Probanden erneut mittels CRS-R getestet.

Aufgrund von Schwankungen der Vigilanz sowie der tageszeitabhängigen Aufmerksamkeit der Patienten ist eine wiederholte Begutachtung prinzipiell sinnvoll. Das definitionsgemäß inkonsistente, jedoch reproduzierbare Auftreten von Zeichen erhaltenen Bewusstseins bei Patienten in MCS (Giacino et al., 2002) verdeutlicht die Notwendigkeit einer wiederholten klinischen Beurteilung. (Monti et al., 2010a)

Im Rahmen der anschließenden Präparation der EEG-Haube wurde zunächst die Kopfoberfläche im Bereich jeder Elektrode zur Entfernung von Schweiß und getrockneten Hautschüppchen gereinigt. Zur Reduzierung der Übergangsimpedanzen zwischen Kopfhaut und Elektroden (Zielwert  $< 5 \text{ k}\Omega$ ) wird zudem Elektrodenpaste verwendet. (Teplan, 2002)

Anschließend erfolgte der begleitete Transport der Patienten in die Nuklearmedizinische Abteilung des Klinikums rechts der Isar. Nach erneuter Überprüfung der Impedanzen und etwaiger Nachpräparation der Elektroden wurde im Vorraum des PET-fMRT Scanners eine erste EEG-Ruhemessung von 10 Minuten durchgeführt. Nach Umlagerung des Probanden in den Scanner und Aufbau der Messtechnik laut Versuchsaufbau wurde das EEG erneut auf Artefakte durch den Scanner oder durch die Mobilisierung des Patienten kontrolliert und dabei detektierte Störungen korrigiert.

Während der kombinierten EEG-PET-fMRT-Messung bestand ein kontinuierlicher Sichtkontakt zum Patienten sowie eine permanente Überwachung der Vitalparameter über einen Monitor im Vorraum. Aufgrund des möglichen Auftretens von Artefakten während der ersten Aufzeichnung wurde standardmäßig eine zweite EEG-fMRT Messung durchgeführt. Nach Abschluss der Messungen und einer Abpräparation der Haube wurden die Probanden auf die entsprechende Station des Klinikums rechts der Isar zurückgebracht.

Am Tag nach der Messung wurde zur erneuten klinischen Erfassung des Bewusstseinszustands eine abschließende CRS-R-Erhebung durchgeführt und im Falle nicht hausinterner Patienten die Rückverlegung nach Burgau veranlasst.

#### **4.4.3. Verlaufsuntersuchungen**

Der longitudinale klinische Verlauf der Patienten konnte durch eine regelmäßige Kontaktaufnahme mit den Betreuern erfasst werden. Zur Objektivierung der Ergebnisse der Verlaufsanalyse wurde im Zeitraum von September 2016 bis Februar 2017 eine erneute Erhebung der CRS-R mithilfe identischer Testgegenstände durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Follow-Up-Untersuchungen werden in Abschnitt 5 beschrieben. Die im Rahmen der Studie eingesetzten Testgegenstände der CRS-R-Erhebung sind in Anhang 3 abgebildet.

#### **4.5. Messparameter**

Im Folgenden werden die für die Analyse der EEG-Daten verwendeten Messparameter aufgeführt. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm LabVIEW 8.5 (National Instruments, Austin, Texas, USA).

Bei der EEG-Analyse lassen sich qualitative und quantitative Methoden unterscheiden. Während der qualitative Ansatz auf der visuellen Beurteilung des Amplituden- und Frequenzverhaltens beruht (Hagemann, 1999; Lehembre et al., 2012a), basieren quantitative Methoden auf linearen und nicht-linearen Ansätzen. (Thakor & Tong, 2004)

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, wird bei der qualitativen Analyse der EEG-Grundrhythmus hinsichtlich der typischen Frequenzeinteilung beurteilt, woraus sich Hinweise auf potentielle Pathologien ergeben. Die qualitative Analyse allein ist jedoch für eine vollständige Analyse bewusstseinsreduzierter Patienten und für ihre Unterscheidung in Untergruppen unzureichend. (Lehembre et al., 2012a)

Für eine statistische Datenanalyse von EEG-Signalen sind quantitative Parameter notwendig (Hagemann, 1999). Quantitative EEG-Parameter haben sich neben der qualitativen EEG-Auswertung auch aufgrund der stärkeren Objektivierbarkeit und Untersucherunabhängigkeit etabliert (Thakor & Tong, 2004).

##### **4.5.1. Lineare Methoden**

Im traditionellen Verständnis des EEG-Signals als stationäres Modell wird das Frequenzbandspektrum als eine der ersten und bedeutendsten quantitativen EEG-Analysen berechnet (Thakor & Tong, 2004).

Unter der klassischen Annahme der EEG-Signalentstehung als Summation von Neuronenaktivitäten mit sich überlagernden Schwingungen, kommt die Fourier

Transformation zum Einsatz (Hagemann, 1999; Zschocke & Hansen, 2012). Heute erfolgt die Berechnung der Frequenzkomponenten durch eine digitalisierte Anwendung der Fourier-Transformation im Rahmen computergestützter EEG-Analysen (Zschocke & Hansen, 2012). Einen wichtigen Beitrag leistete in diesem Zusammenhang die Entwicklung der Fast-Fourier Transformation (FFT) (Cooley & Tukey, 1965) als Algorithmus für eine schnelle Berechnung der Fourier-Transformation (Cochran et al., 1967; Zschocke & Hansen, 2012).

In der auch als „Spektralanalyse“ bezeichneten quantitativen EEG-Analyse wird der Beitrag jeder Frequenz eines EEG-Zeitabschnittes berechnet (Hagemann, 1999). Das sich daraus zum Beispiel ergebende Leistungsspektrum („*power spectrum*“) beschreibt demnach, zu welchen Anteilen das EEG-Signal aus den jeweiligen spektralen Leistungen besteht (Hagemann, 1999; Zschocke & Hansen, 2012). Veränderungen der Frequenzbandverteilung liefern Hinweise auf Pathologien, wie es in dem Maße durch eine rein qualitative EEG-Beurteilung nicht möglich wäre (Zschocke & Hansen, 2012).

Im Rahmen der Analyse der vorliegenden EEG-Daten wurden die Frequenzbänder sowohl für den gesamten Kortex als auch für die Hirnregionen frontal, zentral, temporal rechts und links, parietal und okzipital berechnet. In der Auswertung wurden die jeweils zu vergleichenden Leistungen der Gruppen innerhalb der unterschiedlichen Frequenzbänder ins Verhältnis gesetzt und so eine relative Leistung (Prel) berechnet (Jordan, 2010).

### 4.5.2. Nicht-lineare Methoden

Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, wurde im modernen Verständnis der EEG-Entstehung die traditionelle Summationstheorie zunehmend verlassen. Auf der Basis der Annahme, dass sich das EEG-Signal durch die Komplexität der neuronalen Interaktionen nicht linear verhält, wurde die klassische EEG-Analyse durch nicht-lineare Methoden erweitert (Thakor & Tong, 2004; Zschocke & Hansen, 2012).

Entropien charakterisieren die „Ordnung/Unordnung einer Zeitreihe“ (Thakor & Tong, 2004, p. 471). Der Entropiebegriff als physikalische Größe beschreibt die „*Verlaufsrichtung eines Wärmeprozesses*“<sup>5</sup>. In der Informationstechnik wurde der Begriff als Shannon-Entropie in „*A Mathematical Theory of Communication*“ (Shannon,

---

<sup>5</sup> Duden-Wörterbuch der deutschen Sprache; Herkunft aus dem Griechischen *en* = *innerhalb* und *tropé* = *Wendung, Umkehr*

1948) eingeführt und wird in diesem Kontext als „*Maß für die Informationsdichte, den Informationsgehalt eines Zeichensystems*“ definiert <sup>6</sup>.

Im Rahmen der EEG-Analyse stellte sich heraus, dass Aufzeichnungen während tiefem Schlaf oder Narkose niedrige Entropiewerte und im Gegensatz dazu Signale, die bei aktiver Wachheit aufgezeichnet wurden, hohe Entropien zeigen, was zu einer Anwendung der Parameter auch in der DOC-Diagnostik führte (Gosseries et al., 2011). In den folgenden Abschnitten werden die in der vorliegenden Studie verwendeten Parameter Permutationsentropie (PeEn) (Abschnitt 4.5.3) und Symbolische Transferentropie (STEn) (Abschnitt 4.5.4) beschrieben.

#### **4.5.3. Permutationsentropie (PeEn)**

2002 wurde die PeEn als nicht-linearer Parameter zur Beschreibung der Komplexität von Zeitreihen charakterisiert (Bandt & Pompe, 2002).

Die PeEn der Ordnung  $n$  ist definiert als:

$$H(n) = - \sum p(\pi) \log p(\pi) \quad (\text{Bandt \& Pompe, 2002})$$

Sie beschreibt den lokalen Informationsgehalt eines Signals (Bandt & Pompe, 2002; Rényi, 1961).

Nicht-lineare Parameter wie die PeEn zeichnen sich durch ihre Robustheit und Unabhängigkeit von Umgebungsbedingungen aus (Bandt & Pompe, 2002; Jordan, Stockmanns, Kochs, Pilge & Schneider, 2008). Gerade durch die mit dem Probandenkollektiv der Studie einhergehende vermehrte Bewegungsunruhe während der EEG-Aufzeichnungen sowie Artefakte durch das magnetische Feld des Scanners, stellt dieser Punkt eine wichtige Rolle in der Validität der Ergebnisse dar.

Die Berechnung der PeEn beruht auf dem Vergleich der Ordnungsstruktur benachbarter Signalwerte (Bandt & Pompe, 2002; Jordan et al., 2008). Abbildung 6 stellt die Berechnung der PeEn einer Zeitreihe mit der Einbettungsdimension  $n = 3$  exemplarisch dar (Jordan et al., 2008). Die Einbettungsparameter wurden in der vorliegenden Studie als  $n = 5$  und  $\tau = 5$  definiert (siehe Abschnitt 4.6).

---

<sup>6</sup> Duden-Wörterbuch der deutschen Sprache

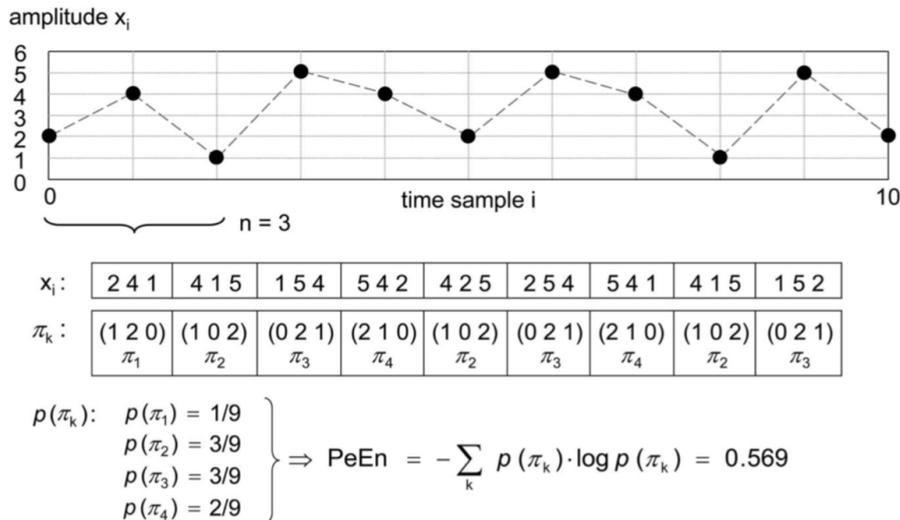


Abbildung 6: Berechnungsbeispiel der Permutationsentropie (PeEn) mit Einbettungsdimension  $n = 3$  (Jordan et al., 2008)

$n =$  Länge der Abschnitte,  $x_i =$  Amplituden,  $\pi =$  Permutationen,  $p =$  Wahrscheinlichkeit

Bei der Berechnung der PeEn werden zunächst die Zeitreihen in Abschnitte der Länge  $n$  unterteilt. Darin enthaltene Amplituden  $x_i$  werden entsprechend ihres Werts unter Vergabe der Nummern 0/1/2 in eine Rangordnung gebracht, die als Permutationen  $\pi$  der Länge  $n$  bezeichnet werden. Anschließend wird die Wahrscheinlichkeit  $p$  des Auftretens der Permutationen erfasst und die PeEn als die Shannon-Entropie dieser Wahrscheinlichkeitsverteilung der Permutationen berechnet. (Jordan et al., 2008)

Die PeEn wurde am Datensatz der vorliegenden Studie für den gesamten Kortex sowie für die zusammengefassten frontalen, parietalen, zentralen, temporalen und okzipitalen Elektroden bestimmt (Thul et al., 2016).

#### 4.5.4. Symbolische Transferentropie (STEn)

Ein weiterer nicht-linearer Parameter zur Verarbeitung von EEG-Datensätzen ist die 2008 als Messgröße für den Informationsfluss innerhalb des Kortex eingeführte STEn. Die STEn, die zunächst zur Bestimmung des epileptischen Fokus bei Epilepsie Patienten beschrieben wurde, stellt die führende Richtung des Informationsflusses zwischen Hirnregionen dar. (Staniek & Lehnertz, 2008)

Da Studien zum Bewusstseinsverlust unter Anästhesie Veränderungen der Konnektivität von Kortexarealen belegen konnten (Jordan et al., 2013; Ku, Lee, Noh, Jun & Mashour, 2011; Lee et al., 2013), scheint die STEn als multivariater Parameter zur Konnektivitätsanalyse auch für die DOC-Diagnostik ein wichtiger Ansatz zu sein. Daher wurde im Rahmen der EEG-Analyse der vorliegenden Studiendaten neben der

PeEn als Parameter für den lokalen Informationsgehalt des Systems (Bandt & Pompe, 2002; Rényi, 1961) die STEn berechnet.

Als Maß für den Informationsfluss zwischen zwei EEG-Signalen x und y kann die STEn definiert werden als

$$STEn_{Y \rightarrow X} = \sum p\left(\hat{x}_i, \hat{x}_{i-\delta}, \hat{y}_{i-\delta}\right) \cdot \log_2 \left( \frac{p\left(\hat{x}_i \mid \hat{x}_{i-\delta}, \hat{y}_{i-\delta}\right)}{p\left(\hat{x}_i \mid \hat{x}_{i-\delta}\right)} \right) \quad (\text{Jordan et al., 2013}).$$

Durch die STEn wird somit die gerichtete Verbindung zwischen zwei EEG-Signalen x und y beschrieben. Entsprechend der PeEn als univariater Parameter erfolgt dabei die Verwendung von Amplitudenordnungen anstelle absoluter Entropiewerte. Unter Berücksichtigung der Einbettungsparameter werden die Amplituden aufeinanderfolgender Vektoren der Länge m dieser Zeitreihen durch eine Amplitudenrangordnung ersetzt und unter Berücksichtigung der Transferzeit die Vorhersagewahrscheinlichkeiten für Informationen zwischen x und y bestimmt. (Jordan et al., 2013)

Für die Analyse der Studiendaten wurden entsprechend der PeEn die Einbettungsparameter Dimension  $n = 5$  und Latenzzeit  $\tau = 5$  gewählt (siehe Abschnitt 4.6). Abbildung 7 veranschaulicht die Berechnungsschritte:

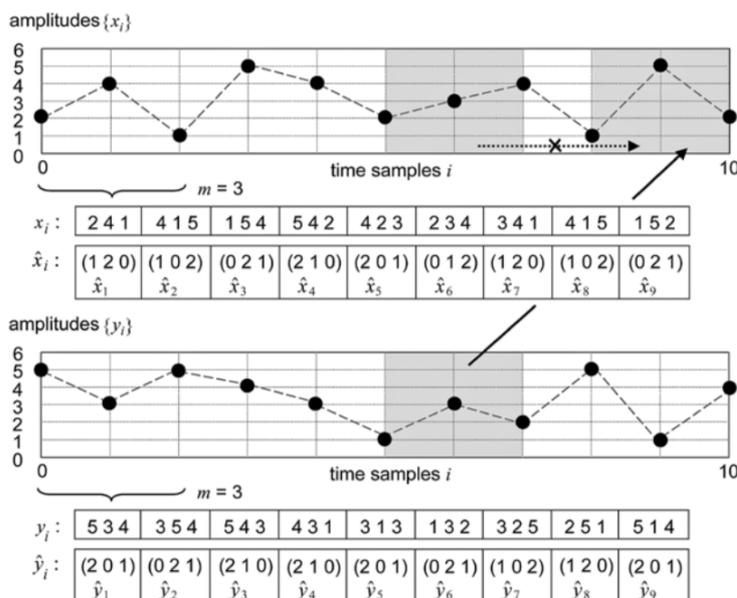


Abbildung 7: Berechnungsbeispiel der Symbolischen Transferentropie  $STEn_{y \rightarrow x}$  mit  $m = 3$ ,  $\tau = 1$  und  $\delta = 3$  (Jordan et al., 2013)  
 $m =$  Vektorenlänge,  $x_i =$  Amplituden, Pfeil zwischen den Amplitudenreihen  $x$  und  $y =$  Transferzeit

Innerhalb der Konnektivitätsanalyse kann zudem die Hauptrichtung des Informationstransfers durch die Differenz aus der Feedback- ( $x \rightarrow y$ ) und Feedforward- ( $y \rightarrow x$ ) Konnektivität prinzipiell berechnet werden:

$$\text{STEn} = \text{STEn}_{x \rightarrow y} - \text{STEn}_{y \rightarrow x} \quad (\text{Jordan et al., 2013})$$

Folglich sprechen positive Werte für eine unidirektionale Kopplung mit  $x$  als Sender, während negative Werte  $y$  als Sender aufzeigen. Ein Wert von 0 spricht für eine ausgeglichene Kopplung in beide Richtungen. (Jordan et al., 2013; Staniek & Lehnertz, 2008)

Die Konnektivitäten wurden bei der Analyse der EEG-Daten für die Verbindungen fronto-parietal (fp), fronto-temporal (ft), fronto-okzipital (fo), temporo-okzipital (to), parieto-temporal (pt), parieto-okzipital (po) und bitemporal (tt) zusammengefasst.

Es liegen bereits Studien zum Einsatz von Entropieparametern in der Bewusstseinsdiagnostik von UWS/VS- und MCS-Patienten vor (Gosseries et al., 2011). Inwiefern die klinische Diagnostik durch die Methode validiert oder gar ersetzt werden kann sowie ihr potentieller Einsatz in der Routinediagnostik, wird in Abschnitt 6 diskutiert.

### 4.6. Auswertungen

Zur Verarbeitung des Datensatzes wurden die Programme BrainVision Analyzer 2.0 (Brain Products) und LabVIEW 8.5 (National Instruments, Austin, Texas, USA) verwendet. Im ersten Schritt erfolgte eine Vorverarbeitung der EEG-Daten im BrainVision Analyzer (Thul et al., 2016). EKG-Pulsationsartefakte wurden durch die Detektion der QRS-Komplexe minimiert und bei der Vorverarbeitung der Daten der simultanen fMRT-PET-EEG-Aufzeichnung die durch das Magnetfeld des MRT-Scanners auftretenden Störungen korrigiert (Allen, Josephs & Turner, 2000; Jordan et al., 2013). Eine Korrektur dieser Artefakte ohne zeitliche Fehler wurde durch den Einsatz einer Interface-Einheit (SyncBox, Brain Products) gewährleistet (Jordan et al., 2013). Ein weiterer Filter wurde für 50 Hertz Wechselstromstörungen benachbarter Elektrogeräte eingesetzt (Thul et al., 2016).

Im Rahmen der Vorverarbeitung der Daten wurden anschließend Abschnitte mit Bewegungsartefakten segmentiert und diese entfernt. Mit einer *Independent Component Analysis* (ICA) (Comon, 1994) wird der Experte unterstützt. Dabei werden nach Unterteilung des Signals in Abschnitte entsprechende Segmente mit Artefakten

entfernt und auf Grundlage der übrigen Abschnitte wiederhergestellt. Durch dieses Verfahren können die Abschnitte zwar erhalten werden, jedoch geht möglicherweise auch ein gewisser Informationsgehalt der Aufzeichnung verloren. (Lehembre et al., 2012a)

Im Rahmen der Auswertung der vorliegenden EEG-Daten wurde die ICA daher sehr zurückhaltend eingesetzt. Aus den Datensätzen der EEG-Ruheaufzeichnungen außerhalb des MRT-Scanners wurden EEG-Abschnitte von etwa 5 Minuten zur weiteren Analyse segmentiert und exportiert. Die Abschnitte der simultanen EEG-Messung innerhalb des Scanners wurden parallel zu gesetzten MRT-Markern ausgewählt.

Alle EEG-Berechnungen im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgten in LabVIEW 8.5 (National Instruments, Austin, Texas, USA). Nach der Vorverarbeitung der Messdaten wurden in LabVIEW die relativen Bandleistungen sowie die nicht-linearen Messparameter  $PeEn$  und  $STEn$  (siehe Abschnitt 4.5) berechnet. Neben der Signalanalyse ermöglicht LabVIEW eine bildliche Darstellung der Ergebnisse in Form von farbcodierten Patterns sowie dreidimensionalen Modellen.

Für die Verarbeitung der Studiendaten durch LabVIEW wurden für alle Parameter folgende Einstellungen gewählt (Jordan, 2010; Thul et al., 2016):

Einbettungsdimension	$n = 5$
Latenzzeit	$\tau = 5$
Transferverzögerung	$k = 7, 8, \dots, 12$
Abtastfrequenz	$f = 200 \text{ Hz.}$

Weiterhin wurde für eine erneute Filterung der Signale ein zusätzlicher Bandpassfilter mit einer unteren ( $f_u$ ) und oberen ( $f_o$ ) Grenzfrequenz von 0,5 Hertz und 30 Hertz eingesetzt (Jordan, 2010; Thul et al., 2016).

Bei der Gruppenanalyse der Studiendaten wurde das gesamte DOC-Probandenkollektiv und die UWS/VS- und MCS-Untergruppen gemäß der klinischen CRS-R Einteilung mit gesunden, wachen Kontrollen verglichen. Weiter wurden die beiden Untergruppen an DOC-Patienten gegenübergestellt, um eine potentielle Anwendbarkeit des EEG im Rahmen der DOC-Diagnostik im Hinblick auf die eingangs angesprochene Hoffnung auf technische Bewertungstools zu analysieren.

#### 4.7. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der Daten kam neben LabVIEW das Programm PK-Tool 3.0 (LabVIEW) zum Einsatz, ein Computerprogramm für die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit PK (*prediction probability*) beziehungsweise AUC-Werte (*area under the curve*) und deren Konfidenzintervalle (CI). AUC, PK und Mann-Whitney-U Test sind für Tests mit dichotomen Klassen gleichwertig (Jordan, Steiner, Kochs & Schneider, 2010; Smith, Dutton & Smith, 1996).

Dieses nicht-parametrische Testverfahren ermöglicht eine statistische Beurteilung der berechneten Parameter der EEG-Analyse auf Gruppen- und Single-Subjekt-Ebene. Es wurde für die Beurteilung von Anästhesietiefen eingeführt und ermöglicht die Beurteilung von EEG-Parametern ohne, dass einschränkende Voraussetzungen über die Verteilung der Messwerte gestellt werden müssen. (Jordan, 2010; Jordan et al., 2010)

Mit dieser Methodik lassen sich Korrelationen zwischen klinischen Stadien und Messwerten wie PeEn und STEn berechnen (Jordan et al., 2013).

Bei dem Vergleich zweier Zustände spricht ein AUC-Wert von 1 für eine vollständige Konkordanz, während ein AUC-Wert von 0 eine vollkommen diskordante Beziehung anzeigt. Ein AUC-Wert von 0,5 kennzeichnet eine nicht vorhandene Trennschärfe der EEG-Parameter für die klinischen Zustände. (Jordan et al., 2013; Jordan et al., 2010)

Nach Neyman sind Konfidenzintervalle Bereiche, „in denen sich Populationsparameter befinden, die als „Erzeuger“ eines empirisch bestimmten Stichprobenkennwertes mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit in Frage kommen“ (Neyman, 1937, zitiert nach Bortz & Schuster, 2010, p. 93). Somit beschreibt das CI einen Bereich, „in dem man den unbekannt Parameter mit großer Sicherheit vermuten darf“ (Bortz & Schuster, 2010, p. 92).

Die Schätzung des Konfidenzintervalls und der Standardabweichung innerhalb des PK-Tools erfolgt durch Bootstrapping. Hierbei werden aus der Grundgesamtheit wiederholt Stichproben mit Zurücklegen gezogen und empirisch eine Verteilung der Daten generiert. Die Berechnung der Studienergebnisse innerhalb des PK-Tools erfolgte mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  (entspricht Bonferroni korrigiert 0,0167). Schließt das Konfidenzintervall 0,5 nicht ein, befindet sich also oberbeziehungsweise unterhalb von 0,5, spricht dies somit für einen signifikanten Unterschied. (Carpenter & Bithell, 2000; Davison & Hinkley, 1997; Jordan et al., 2013; Jordan et al., 2010)

Zum statistischen Vergleich der EEG-Daten diente ein Kontrollkollektiv von gesunden Probanden ( $n = 30$ ), die innerhalb der Arbeitsgruppe des Neuroimaging Centers der Technischen Universität München im Vorfeld gemessen wurden.

Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse dieser Arbeit wurde das Programm SigmaPlot (SystatSoftware GmbH, Erkrath, Deutschland) verwendet.

## 5. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden nach einer Beschreibung des Probandenkollektivs die Ergebnisse der Gruppenanalyse sowie drei ausgewählte Einzelprobanden beispielhaft dargestellt.

### 5.1. Beschreibung des Probandenkollektivs

Das Kollektiv aus 20 Probanden bestand aus Patienten in anhaltend reduziertem Bewusstseinszustand der Intensivstationen, der toxikologischen und neurologischen Abteilungen des Klinikums rechts der Isar (n = 9) sowie des Therapiezentrums Burgau (n = 11). Tabelle 1 zeigt eine Auflistung der einzelnen Patienten:

*Tabelle 1: Charakteristika der Probanden*

Proband	Geschlecht	Alter (Jahre)	Schädigungsdatum	Messdatum	CRS-R Status	Ätiologie
P1	m	37	12/2010	24.04.2013	UWS/VS	hypoxischer Hirnschaden
P2	m	37	15.02.2013	22.05.2013	UWS/VS	Schädelhirntrauma
P3	w	51	01.03.2013	29.05.2013	MCS	Blutung
P4	w	18	01.08.2013	05.11.2013	UWS/VS	Polytrauma
P5	m	21	25.08.2013	15.01.2014	MCS+	hypoxischer Hirnschaden
P6	m	59	11.12.2013	22.01.2014	MCS	Blutung
P7	m	54	08.12.2013	29.01.2014	UWS/VS	Blutung
P8	w	64	14.12.2013	05.02.2014	UWS/VS	Apoplex
P9	w	78	01/2014	26.02.2014	UWS/VS	Blutung
P10	w	89	14.02.2014	05.03.2014	MCS	Blutung
P11	m	64	19.07.2013	19.03.2014	MCS	Schädelhirntrauma
P12	m	50	22.02.2014	26.03.2014	UWS/VS	Blutung
P13	w	67	13.03.2014	02.04.2014	UWS/VS	septischer Schock bei Urosepsis
P14	w	72	19.04.2014	07.05.2014	UWS/VS	hypoxischer Hirnschaden
P15	m	51	20.03.2013	21.05.2014	MCS	Blutung
P16	m	30	seit 2001	28.05.2014	UWS/VS	Neurodegenerative Erkrankung
P17	m	58	27.05.2014	02.07.2014	UWS/VS	Blutung
P18	w	48	02/2014	16.07.2014	UWS/VS	Blutung
P19	w	57	unbekannt	23.07.2014	UWS/VS	Enzephalopathie
P20	w	78	31.07.2014	20.08.2014	UWS/VS	Blutung

*Anmerkungen: CRS-R = Coma Recovery Scale-Revised; m = männlich; MCS = minimally conscious state; MCS+ = minimally conscious state plus; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state; w = weiblich*

Bei drei Probanden wurde die EEG-Aufzeichnung in Burgau und die PET-fMRT-Messung anschließend im Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Bei 17 Probanden erfolgte eine kombinierte EEG-PET-fMRT-Messung in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar. Zum Ausschluss methodischer Fehler aufgrund potentiell abweichender Messbedingungen wurden für die Gruppenanalyse nur die Daten der 17 am Klinikum rechts der Isar untersuchten Probanden verwendet. Das Alter der jeweils zehn weiblichen und männlichen Probanden lag zwischen 18 und 89 Jahren. Während des Follow-Up bis Februar 2017 verstarben elf der 20 Patienten. Tabelle 2 stellt die demografischen Daten für das Gesamtkollektiv und die Untergruppen an MCS- und UWS/VS-Patienten dar.

*Tabelle 2: Demografische Daten des Gesamtkollektivs und der MCS- und UWS/VS-Subgruppen*

		Gesamt	UWS/VS	MCS
Anzahl		20	14	6
Geschlecht		m = 10 w = 10	m = 6 w = 8	m = 4 w = 2
Alter		Ø 54,15 Jahre	Ø 53,43 Jahre	Ø 55,83 Jahre
Klinikum	RDI	n = 9	n = 8	n = 1
	Burgau	n = 11	n = 6	n = 5

*Anmerkungen: m = männlich; MCS = minimally conscious state; RDI = Klinikum rechts der Isar; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state; w = weiblich*

Die mit der geringen Probandenzahl sowie der Heterogenität des Probandenkollektivs einhergehenden Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse werden in Abschnitt 6 diskutiert.

## 5.2. Gruppenanalyse

Trotz des multimodalen Ansatzes der Studie fokussiert sich die vorliegende Arbeit vorrangig auf die Ergebnisse der EEG-Analyse (Abschnitt 5.2.1–5.2.3). Anschließend werden in Abschnitt 5.2.4 die Ergebnisse der Gesamtanalyse der simultanen PET-fMRT-EEG-Aufzeichnung zusammengefasst, die als gemeinschaftliches Projekt der Abteilung für Neurologie, Anästhesie und Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar sowie dem Therapiezentrum Burgau in „*Simultaneous EEG-PET-fMRI measurements in disorders of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis*“ in *Journal of Neurology* (Golkowski et al., 2017) veröffentlicht wurden.

### 5.2.1. Elektroenzephalogramm – Spektralanalyse

Im Rahmen der linearen Analyse wurden zunächst die spektralen Leistungen der EEG-Daten berechnet. Dabei wurden das Gesamtkollektiv der DOC-Patienten sowie die Subgruppen an MCS- und UWS/VS-Patienten mit dem Kontrollkollektiv gesunder Probanden verglichen und in einem letzten Schritt die beiden Untergruppen direkt gegenübergestellt.

Die Frequenzbänder wurden für den gesamten Kortex und für die Hirnregionen frontal, zentral, temporal rechts und links, parietal und okzipital berechnet. Im Folgenden werden die Ergebnisse für den gesamten Kortex beschrieben. Die Ergebnisse der nach Hirnregionen unterteilten Spektralanalyse sind in Anhang 5 aufgelistet.

Das Gesamtkollektiv an DOC-Patienten zeigte im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine signifikant höhere Leistung im Delta-Bandbereich (AUC: 0,06; CI: 0,00–0,23) sowie eine signifikant erniedrigte Leistung im Alpha-Frequenzband (AUC: 0,98; CI: 0,90–1,00) und weniger ausgeprägt auch im Beta-Frequenzband (AUC: 0,83; CI: 0,54–1,00). In den übrigen Frequenzbereichen (theta und gamma) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen DOC-Patienten und gesunden Probanden (siehe Tabelle 3).

*Tabelle 3: Statistische Analyse der relativen Frequenzbandleistungen (Prel) von DOC (disorders of consciousness)-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv*

Frequenzband	AUC (area under the curve)	Konfidenzintervall (CI)
Prel delta	0,06	0,00–0,23
Prel theta	0,53	0,21–0,84
Prel alpha	0,98	0,90–1,00
Prel beta	0,83	0,54–1,00
Prel gamma	0,73	0,40–0,98

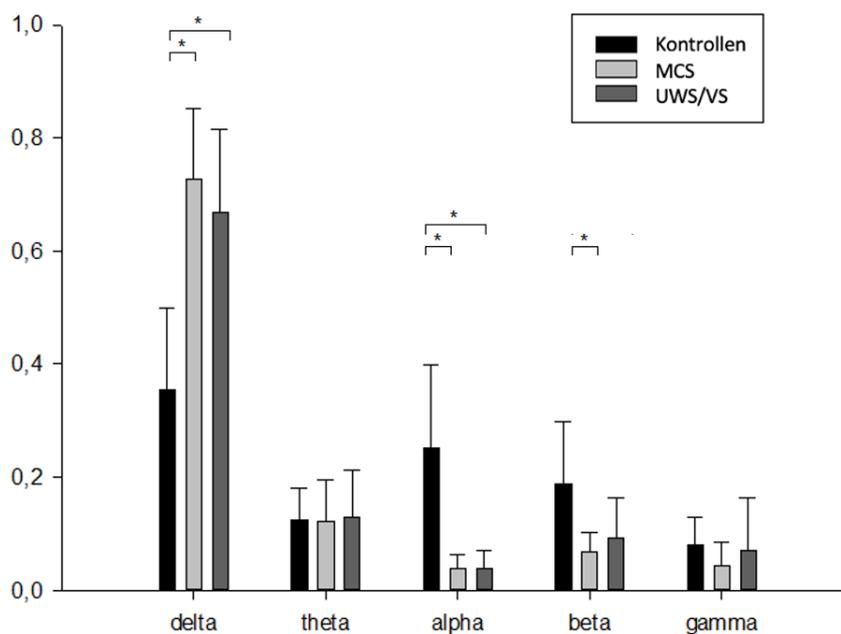
Bei dem Vergleich der Untergruppen mit dem Kontrollkollektiv zeigten sowohl MCS-Patienten (AUC: 0,03; CI: 0,00–0,15) als auch UWS/VS-Patienten (AUC: 0,07; CI: 0,00–0,26) eine signifikant erhöhte Leistung im Delta-Bandbereich. Ebenfalls analog zur Analyse des Gesamtkollektivs waren die Alpha-Frequenzbandleistungen bei MCS-Patienten (AUC: 0,99; CI: 0,91–1,00) sowie der UWS/VS-Gruppe (AUC: 0,98; CI: 0,89–1,00) im Vergleich zum Kontrollkollektiv an gesunden Probanden signifikant erniedrigt (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Statistische Analyse der relativen Frequenzbandleistungen (Prel) von MCS- (links) und UWS/VS- (rechts) Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv**

Kontrollen-MCS			Kontrollen-UWS/VS		
Frequenzband	AUC	CI	Frequenzband	AUC	CI
Prel delta	0,03	0,00–0,15	Prel delta	0,07	0,00–0,26
Prel theta	0,57	0,25–0,88	Prel theta	0,51	0,19–0,82
Prel alpha	0,99	0,91–1,00	Prel alpha	0,98	0,89–1,00
Prel beta	0,95	0,79–1,00	Prel beta	0,77	0,47–0,99
Prel gamma	0,76	0,45–0,97	Prel gamma	0,71	0,40–0,97

Anmerkungen: AUC = area under the curve; CI = Konfidenzintervall; MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state

Abbildung 8 stellt die Verteilung der relativen Frequenzbandleistungen für das Kontrollkollektiv sowie für MCS- und UWS/VS-Patienten gegenüber.



**Abbildung 8: Frequenzbandleistungen der Kontrollprobanden, MCS- und UWS/VS-Patienten**

MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state; mit \* versehene Klammern = signifikante Unterschiede

Ein Vergleich der Untergruppen der DOC-Patienten untereinander ergab keine signifikanten Unterschiede der Frequenzbandleistungen zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten (siehe Tabelle 5).

*Tabelle 5: Statistische Analyse der relativen Frequenzbandleistungen (Prel) von MCS- im Vergleich zu UWS/VS-Patienten*

Frequenzband	AUC	CI
Prel delta	0,62	0,31–0,90
Prel theta	0,48	0,16–0,78
Prel alpha	0,54	0,22–0,84
Prel beta	0,45	0,13–0,77
Prel gamma	0,48	0,17–0,79

*Anmerkungen: AUC = area under the curve; CI = Konfidenzintervall; MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state*

### 5.2.2. Elektroenzephalogramm – Permutationsentropie (PeEn)

Im Rahmen der EEG-Analyse wurde die PeEn sowohl für die einzelnen Hirnregionen als auch gemittelt über den gesamten Kortex bestimmt. Dabei zeigten DOC-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe gesunder Probanden signifikant erniedrigte PeEn-Werte (AUC: 0,87; CI: 0,62–1,00). Diese Reduktion war besonders stark in frontalen (AUC: 0,89; CI: 0,64–1,00) und zentralen (AUC: 0,87; CI: 0,63–1,00) Regionen der Kopfoberfläche ausgeprägt (siehe Tabelle 6).

*Tabelle 6: Statistische Analyse der Permutationsentropie (PeEn) von DOC (disorders of consciousness)-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv*

PeEn	AUC	CI
PeEn gesamt	0,87	0,62–1,00
PeEn frontal	0,89	0,64–1,00
PeEn zentral	0,87	0,63–1,00
PeEn temporal links	0,81	0,54–1,00
PeEn temporal rechts	0,88	0,63–1,00
PeEn parietal	0,86	0,62–1,00
PeEn okzipital	0,81	0,53–1,00

*Anmerkungen: AUC = area under the curve; CI = Konfidenzintervall*

Analog zur Spektralanalyse wurden auch hier die MCS- und UWS/VS-Untergruppen mit dem Kontrollkollektiv verglichen. Dabei zeigten MCS-Patienten (AUC: 0,90; CI: 0,66–1,00) und UWS/VS-Patienten (AUC: 0,86; CI: 0,60–1,00) signifikant reduzierte PeEn-Werte des gesamten Kortex. Es stellte sich jedoch eine tendenziell weniger stark ausgeprägte Reduktion der PeEn bei UWS/VS- als bei MCS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden heraus (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Statistische Analyse der Permutationsentropie (PeEn) von MCS- (links) und UWS/VS- (rechts) Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv

Kontrollen-MCS			Kontrollen-UWS/VS		
PeEn	AUC	CI	PeEn	AUC	CI
gesamt	0,90	0,66–1,00	gesamt	0,86	0,60–1,00
frontal	0,93	0,72–1,00	frontal	0,87	0,61–1,00
zentral	0,88	0,63–1,00	zentral	0,87	0,63–1,00
temporal links	0,82	0,54–1,00	temporal links	0,81	0,53–1,00
temporal rechts	0,90	0,66–1,00	temporal rechts	0,87	0,62–1,00
parietal	0,91	0,68–1,00	parietal	0,84	0,58–1,00
okzipital	0,82	0,54–1,00	okzipital	0,81	0,53–1,00

Anmerkungen: AUC = area under the curve; CI = Konfidenzintervall; MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state

Der Vergleich der lokalen Bereiche weist nicht auf Unterschiede zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten hin. Eine Auflistung sämtlicher Ergebnisse einschließlich der direkten Gegenüberstellung der Untergruppen findet sich in Anhang 6.

Abbildung 9 stellt die PeEn des gesamten Kortex für die Kontrollprobanden sowie die MCS- und UWS/VS-Subgruppen dar.

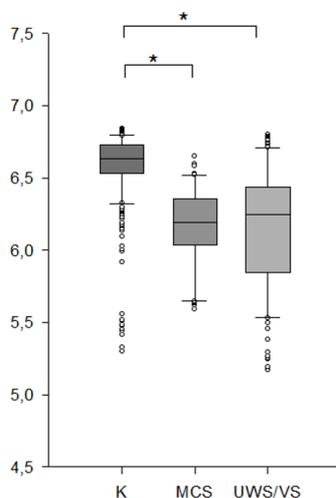


Abbildung 9: Permutationsentropie des gesamten Kortex bei Kontrollprobanden (K), MCS- und UWS/VS-Patienten

MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state; mit \* versehene Klammern: signifikante Unterschiede

### 5.2.3. Elektroenzephalogramm – Symbolische Transferentropie (STEn)

Die Analyse der STEn, als ein Maß für die Konnektivität von Kortexarealen zeigte bei DOC-Patienten eine signifikant erniedrigte fronto-parietale und fronto-okzipitale Kopplung im Vergleich zu gesunden Kontrollen (siehe Tabelle 8).

*Tabelle 8: Statistische Analyse der Symbolischen Transferentropie (STEn) von DOC (disorders of consciousness)-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv*

STEn	AUC	CI
STEn fp	0,89	0,67–1,00
STEn ft	0,72	0,42–0,95
STEn fo	0,85	0,61–1,00
STEn to	0,74	0,44–0,96
STEn po	0,59	0,28–0,88
STEn pt	0,76	0,47–0,98
STEn tt	0,64	0,33–0,91

*Anmerkungen: AUC = area under the curve; CI = Konfidenzintervall;*

*fronto-parietal (fp), fronto-temporal (ft), fronto-okzipital (fo), temporo-okzipital (to), parieto-okzipital (po), parieto-temporal (pt), bitemporal (tt)*

Dabei war die Reduktion fronto-parietal (AUC: 0,89; CI: 0,67–1,00) und fronto-okzipital (AUC: 0,85, CI: 0,61–1,00) am stärksten ausgeprägt und nur dort signifikant.

Analog zeigten auch die Untergruppen an MCS- und UWS/VS-Patienten fronto-parietal (MCS: AUC: 0,90, CI: 0,69–1,00; UWS/VS: AUC: 0,89, CI: 0,67–1,00) und fronto-okzipital (MCS: AUC: 0,87, CI: 0,63–1,00; UWS/VS: AUC: 0,84, CI: 0,58–1,00) eine signifikante Abnahme der STEn im Vergleich zu den Kontrollprobanden.

Eine signifikante Unterscheidung zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten anhand der STEn war nicht möglich. Entsprechende Werte des Vergleichs der beiden Subgruppen sind für die Hauptverbindungen der frontoposterioren Konnektivität fronto-parietal (fp), fronto-temporal (ft) und fronto-okzipital (fo) in Tabelle 9 aufgelistet.

*Tabelle 9: Statistische Analyse der Symbolischen Transferentropie (STEn) von MCS- im Vergleich zu UWS/VS-Patienten*

STEn	AUC	CI
STEn fp	0,47	0,16–0,79
STEn ft	0,41	0,12–0,72
STEn fo	0,48	0,18–0,80

*Anmerkungen: AUC = area under the curve; CI = Konfidenzintervall; MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state*

In Abbildung 10 sind die Ergebnisse der STEn-Analyse der Kontrollprobanden sowie der MCS- und UWS/VS-Subgruppen für die Verbindungen fronto-parietal, fronto-temporal und fronto-okzipital dargestellt.

## Ergebnisse

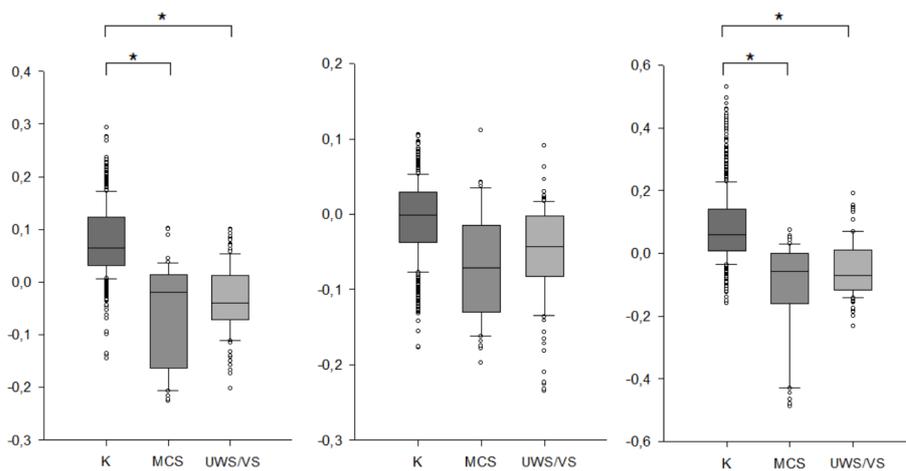


Abbildung 10: Symbolische Transferentropie (STEn) fronto-parietal (links), fronto-temporal (Mitte), fronto-okzipital (rechts) bei Kontrollprobanden (K), MCS- und UWS/VS-Patienten

MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state; mit \* versehene Klammern: signifikante Unterschiede

Dieser richtungsunabhängige Haupteffekt wurde mehrfach repliziert und kann als gesichert angenommen werden. Die folgenden Diagonalmatrizen (siehe Abbildung 11) stellen einen Versuch dar, die Einzelrichtungen des Informationsflusses darzustellen. Dabei zeigt eine rötliche Färbung ein Überwiegen des Informationsflusses von anterior nach posterior (STEn  $x \rightarrow y$  dominiert, d. h. Feedback-Konnektivität) und eine blaue Färbung ein Überwiegen des Informationsflusses von posterior zu anterior an (STEn  $y \rightarrow x$  dominiert, Feedforward-Konnektivität). Im Vergleich zu wachen Kontrollpersonen präsentiert sich bei MCS- und UWS/VS-Patienten ein ausgeprägter Farbumschlag von Rot nach Blau innerhalb der Diagonalmatrizen, der analog zu den Ergebnissen der ungerichteten STEn-Analyse zwischen fronto-parietalen und fronto-okzipitalen Regionen besonders ausgeprägt war.

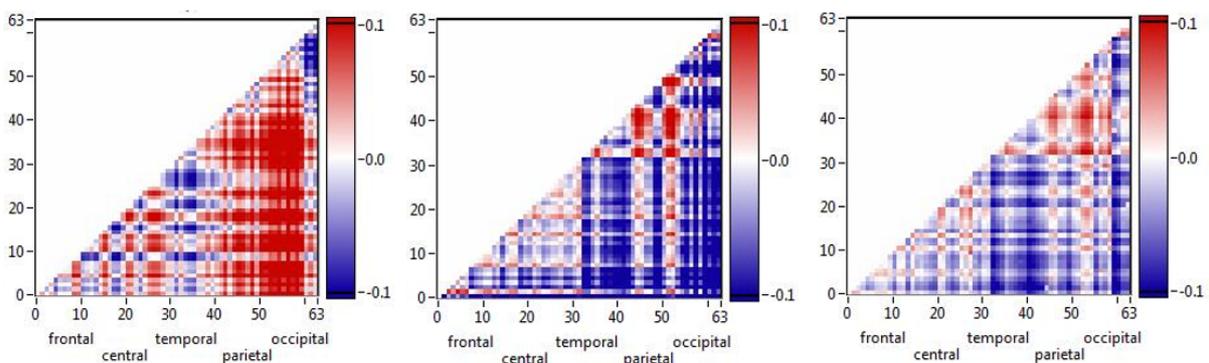
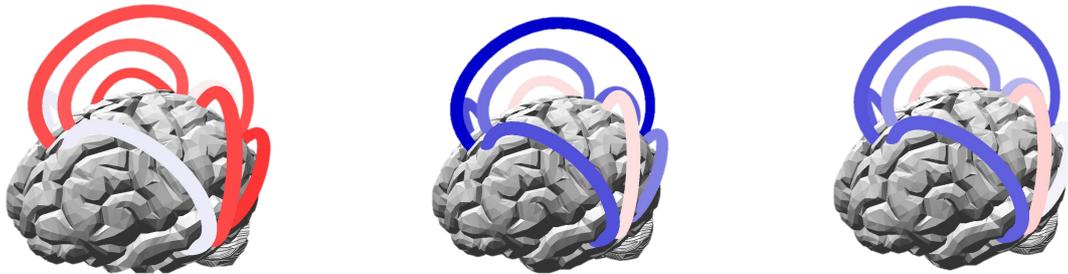


Abbildung 11: Diagonalmatrizen der Symbolischen Transferentropie (STEn) bei Kontrollprobanden (links), MCS-Patienten (Mitte), UWS/VS-Patienten (rechts)

Rottöne: dominante Feedback-Konnektivität; Blautöne: dominante Feedforward-Konnektivität  
MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state

In Abbildung 12 ist der Informationsfluss zwischen den Kortexarealen mit Pfeilen in einem 3D-Modell dargestellt. Dabei implizieren rote Pfeile den Fluss von Information von anterior nach posterior (Feedback-Konnektivität), wohingegen blaue Pfeile einen überwiegenden Informationsfluss von posterioren zu anterioren Hirnarealen (Feedforward-Konnektivität) visualisieren.



*Abbildung 12: Farbkodierte Darstellung der Symbolischen Transferentropie (STEn) bei Kontrollprobanden (links), MCS-Patienten (Mitte), UWS/VS-Patienten (rechts)  
rote Pfeile: Informationsfluss von anterior nach posterior (STEn  $x \rightarrow y$ ); blaue Pfeile: Informationsfluss von posterior nach anterior (STEn  $y \rightarrow x$ )  
MCS = minimally conscious state; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state*

Hinsichtlich der Frage, ob sich aus einer Differenz der Einzelrichtungen der STEn die Richtung des Informationsflusses ableiten lässt und ob daraus eine Aussage über die Abhängigkeit zugrundeliegender physiologischer Prozesse abgeleitet werden kann, im Sinne einer Dominanz von Feedforward- oder Feedback-Prozessierung, besteht Unsicherheit. Diesbezüglich laufen weitere Auswertungen, die zwar Effekte in ähnlicher Größenordnung zwischen den betrachteten Bedingungen zeigen, jedoch ohne eine konsistente Richtung vorzugeben. Diese Ergebnisse müssen daher als ungesichert betrachtet werden und bedürfen einer weiteren Überprüfung, auch wenn es einen Konsens unterschiedlicher Arbeiten (Boly et al., 2011; Jordan et al., 2013; Lee et al., 2013) zu geben scheint.

### **5.2.4. Multimodale Gruppenanalyse**

Für die multimodale Gruppenanalyse wurden Daten aus den drei untersuchten Verfahren FDG-PET, fMRT und EEG in einer gemeinsamen Matrix gesammelt. Die Variablen aus der FDG-PET-Analyse beinhaltete die absolute Glukoseaufnahme, die fMRT-Variablen die funktionalen Konnektivitäten und die EEG-Variablen die Frequenzbandstärken (Powerspektrum). Auf dieser Basis wurde eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. (Golkowski et al., 2017)

Dabei zeigten sich drei Komponenten (PC1–3) verantwortlich für 68,3 % der Gesamtvarianz. Die FDG-PET Variablen waren vorrangig in der Hauptkomponente PC1 vertreten. Die EEG-Parameter stellten sich vor allem in den Komponenten PC2 und PC3 dar, während die Variablen der fMRT Daten sich auf die Komponenten verteilt zeigten. Die Projektionen der Parameter auf die Hauptkomponenten PC1–3 sind in Abbildung 13 dargestellt. (Golkowski et al., 2017)

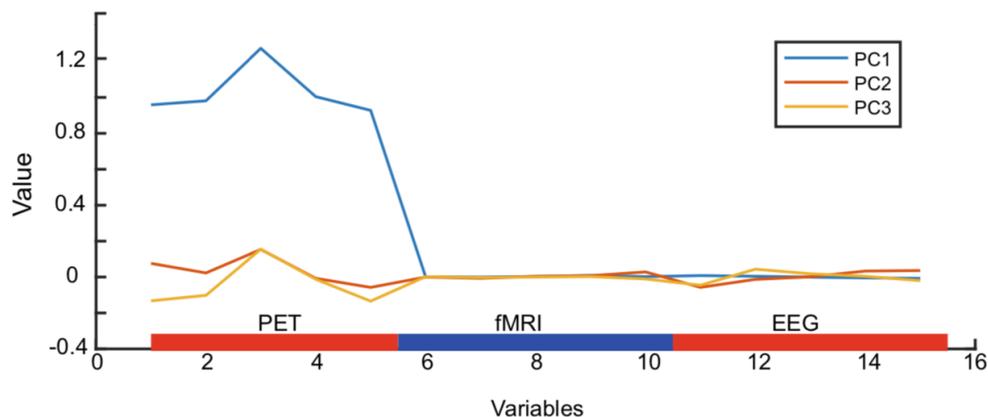


Abbildung 13: Projektion der Variablen auf die Komponenten PC1-3 (Golkowski et al., 2017)

Die blauen und roten Bereiche der x-Achse verdeutlichen die Variablen der verschiedenen Modalitäten der simultanen PET-fMRT-EEG-Messung. PET: absolute Glukoseaufnahme, fMRI: funktionale Konnektivitäten, EEG: Frequenzbandstärken in der Reihenfolge delta, theta, alpha, beta, gamma. (Golkowski et al., 2017)

EEG = Elektroenzephalogramm; fMRI = funktionelle Magnetresonanztomografie; PET = Positronen-Emissions-Tomografie

Nach einer klinischen Verlaufsuntersuchung wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt: Patienten mit unverändertem UWS/VS-Zustand, Patienten mit unverändertem MCS-Zustand und Patienten, deren Zustand sich von UWS/VS zu MCS verbessert hatte. Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten, deren Zustand sich von UWS/VS zu MCS verbessert hatte, initial signifikant höhere Delta-Bandstärken sowie niedrigere Alpha- und Beta-Bandstärken aufzeigten als Patienten die in UWS/VS verblieben sind. Insgesamt kann dies als Hinweis gewertet werden, dass diese Parameter einen potentiell prognostischen Wert haben. (Golkowski et al., 2017)

Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Subgruppen zum Zeitpunkt der multimodalen Messung zeigten sich bei den genannten EEG- und fMRT-Parametern nicht. Die absolute Glukoseaufnahme im FDG-PET zeigte jedoch signifikant höhere Werte in okzipitalen Regionen bei MCS-Patienten im Vergleich zu UWS/VS-Patienten. Zudem bestand eine signifikante Korrelation dieser Werte mit der klinischen Beurteilung anhand der CRS-R am Messtag. (Golkowski et al., 2017)

### 5.3. Ausgewählte Einzelprobanden

Neben der Verarbeitung des Datensatzes auf Gruppenebene wurden die Messdaten der einzelnen Probanden auch getrennt analysiert. Die klinische Bewertung der Patienten anhand der CRS-R parallel zur Durchführung technischer Analysemethoden ermöglicht einen Vergleich der verschiedenen Ansätze. Zudem kann dadurch die Möglichkeit eines routinemäßigen Einsatzes der quantitativen EEG-Analyse zur DOC-Diagnostik beurteilt werden.

Im Folgenden wird exemplarisch ein Proband der UWS/VS- und der MCS-Untergruppe, sowie abschließend die longitudinale Beobachtung eines weiteren Studienprobanden und dessen Regeneration vorgestellt.

#### 5.3.1. UWS/VS-Patient

Zunächst soll der Fall eines 54-jährigen Patienten im Zustand reduzierten Bewusstseins nach Subarachnoidalblutung und intracerebraler Blutung bei Aneurysma der Arteria cerebri anterior links sowie cerebralen Vasospasmen mit Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri anterior rechts dargestellt werden. Der Proband wurde am 29.01.2014 nach einer Schädigungsdauer von 52 Tagen nach dem in Abschnitt 4 beschriebenen Studienprotokoll analysiert.

Bei der dreimaligen CRS-R-Erhebung erreichte der Patient einen Gesamtscore von 6 Punkten am Vortag der Messung sowie von jeweils 5 Punkten am Mess- und Folgetag (siehe Tabelle 10).

*Tabelle 10: Patient 7 – Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) am Vortag der Messung (28.01.2014), am Messtag (29.01.2014) und am Folgetag (30.01.2014)*

	Vortag	Messtag	Folgetag
Auditive Funktionen	1	1	1
Visuelle Funktionen	1	1	1
Motorische Funktionen	1	1	1
Oromotorische/Verbale Funktionen	1	1	1
Kommunikationsskala	0	0	0
Arousalsskala	2	1	1
<b>Summenscore</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Subgruppe</b>	<b>UWS/VS</b>	<b>UWS/VS</b>	<b>UWS/VS</b>

Anmerkungen: UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state

Unter Berücksichtigung des CRS-R-Manuals wurde der Status des Patienten als UWS/VS eingeordnet, da keine auf ein vorhandenes Bewusstsein hinweisenden Kriterien festgestellt werden konnten.

Passend zur klinischen Beurteilung als UWS/VS-Patient zeigte die quantitative EEG-Analyse eine Reduktion der STEN-Werte deutlich unter den Werten des gesunden Vergleichskollektivs. Dies war in den fronto-parietalen (AUC: 0,97; CI: 0,89–1,00), fronto-temporalen (AUC: 0,90; CI: 0,76–0,99) sowie fronto-okzipitalen (AUC: 0,97; CI: 0,87–1,00) Netzwerken besonders ausgeprägt. Bei einer getrennten Analyse der Hemisphären zeigten sich linkshemisphärisch fronto-parietal (AUC: 0,96; CI: 0,87–1,00) sowie fronto-okzipital (AUC: 0,97; CI: 0,88–1,00) signifikant reduzierte STEN-Werte. Rechtshemisphärisch war neben einer signifikant erniedrigten Konnektivität fronto-parietal (AUC: 0,86; CI: 0,76–0,99) und fronto-okzipital (AUC: 0,92; CI: 0,82–1,00) auch in fronto-temporalen Verbindungen (AUC: 0,90; CI: 0,74–0,99) die STEN signifikant reduziert.

In Abbildung 14 werden die Ergebnisse der STEN-Analyse des Probanden anhand von Diagonalmatrizen visualisiert. Dabei verdeutlicht die vermehrte Blaufärbung der Matrizen insbesondere im fronto-parietalen und fronto-okzipitalen Bereich die beschriebene Beeinträchtigung der Konnektivitäten des Patienten in diesen Netzwerken (Erläuterungen zur Farbkodierung siehe Abschnitt 5.2.3). Die im Hemisphärenvergleich stärkere Beeinträchtigung der Konnektivitäten auf der linken Seite weist auf einen Zusammenhang mit der dort lokalisierten Aneurysmablutung der Arteria cerebri anterior hin.

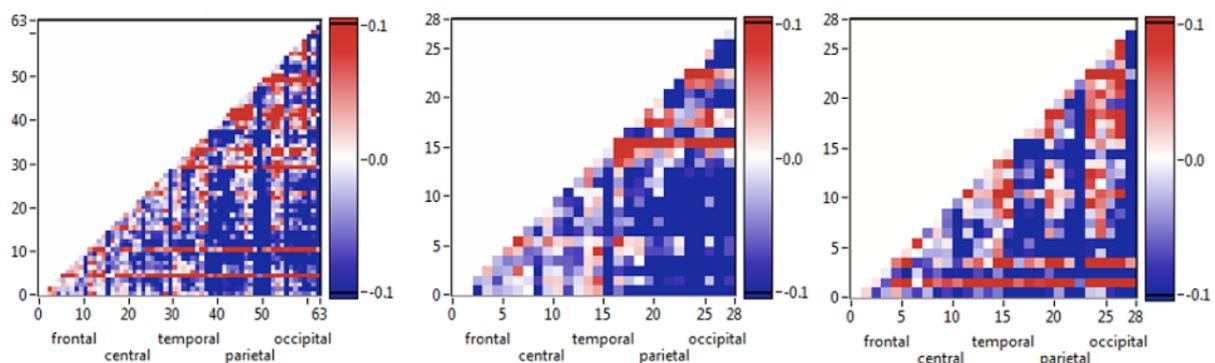


Abbildung 14: Patient 7 – Diagonalmatrizen der Symbolischen Transferentropie (STEN) gesamter Kortex (links), linke Hemisphäre (Mitte), rechte Hemisphäre (rechts) Rottöne: dominante Feedback-Konnektivität; Blautöne: dominante Feedforward-Konnektivität

Abbildung 15 veranschaulicht den Informationsfluss zwischen den Hirnarealen mit farbkodierten Pfeilen. Dabei verweisen die blauen Pfeile auf eine Asymmetrie des Informationsflusses zwischen den entsprechenden posterioren und anterioren Hirnarealen.

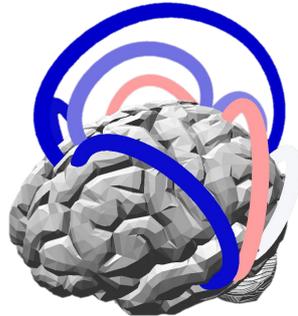


Abbildung 15: Patient 7 – farbkodierte Darstellung der Symbolischen Transferentropie (STEn)

rote Pfeile: Informationsfluss von anterior nach posterior (STEn  $x \rightarrow y$ ); blaue Pfeile: Informationsfluss von posterior nach anterior (STEn  $y \rightarrow x$ )

In der PET-Aufzeichnung des Patienten zeigte sich eine deutlich verminderte FDG-Aufnahme beidseits frontal sowie im linksseitigen parietalen und temporalen Kortex. Zudem war eine weniger ausgeprägte Abnahme der FDG-Aufnahme im Bereich des Thalamus und Striatums links sowie des rechten Kleinhirns erkennbar. Die strukturelle Auswertung der parallel durchgeführten MRT-Messung bestätigte die Infarkte im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri anterior und zeigte eine temporomesiale Hirnvolumenminderung. Die Konnektivitätsanalysen der fMRT ergaben analog dazu reduzierte bilaterale funktionelle Konnektivitäten im Vergleich zu gesunden Probanden bei erhaltenen lokalen sensorischen und sensomotorischen Netzwerken. Weiterhin zeigte sich eine zwar reduzierte jedoch noch vorhandene Long-range-Konnektivität höherer kognitiver Netzwerke.

### 5.3.2. MCS+-Patient

Im Folgenden werden die Ergebnisse eines 21-jährigen als *minimally conscious state plus* (MCS+) eingestuften Patienten dargestellt. Der Proband zeigte zum Zeitpunkt der Messung eine schwere spastische Tetraparese bei gemischt hypoxisch-toxischem Hirnschaden nach Amphetamin-Intoxikation mit Kreislaufstillstand.

Bei der zweimaligen CRS-R-Testung wurden bei einem Gesamtscore von 14 Punkten am Tag vor der Messung sowie von 13 Punkten am Messtag die in Tabelle 11 gelisteten Einzelwerte erfasst.

Tabelle 11: Patient 5 – Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) am Vortag der Messung (14.01.2014) und am Messtag (15.01.2014)

	Vortag	Messtag
Auditive Funktionen	4	3
Visuelle Funktionen	3	3
Motorische Funktionen	2	2
Oromotorische/Verbale Funktionen	2	2
Kommunikationsskala	2	2
Arousalskala	1	1
<b>Summenscore</b>	<b>14</b>	<b>13</b>
<b>Subgruppe</b>	<b>MCS+</b>	<b>MCS+</b>

Anmerkungen: MCS+ = minimally conscious state plus

In der klinischen Testung wurden somit im auditiven, visuellen und kommunikativen Bereich Kriterien eines MCS-Status nachgewiesen. Aufgrund der möglichen korrekten funktionellen Kommunikation wurde der Patient als MCS+ klassifiziert (siehe Kriterien CRS-R Manual, Abschnitt 4.3).

Im Rahmen der Auswertung der EEG-Messung des Probanden zeigte sich im fronto-parietalen Netzwerk eine gering signifikant verminderte Konnektivität (AUC: 0,75; CI: 0,54–0,91) im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Fronto-temporal wurden signifikant erhöhte Werte (AUC: 0,25; CI: 0,07–0,43) nachgewiesen, während fronto-okzipital (AUC: 0,55; CI: 0,33–0,77) keine signifikante Abweichung auftrat. Die erhaltenen Long-range-Konnektivitäten höherer Netzwerke des Probanden können als korrespondierend mit dem klinischen CRS-R-Scoring gewertet werden.

Die Ergebnisse bilden sich auch in den Diagonalmatrizen (Abbildung 16) für den gesamten Kortex sowie für die einzelnen Hemisphären ab.

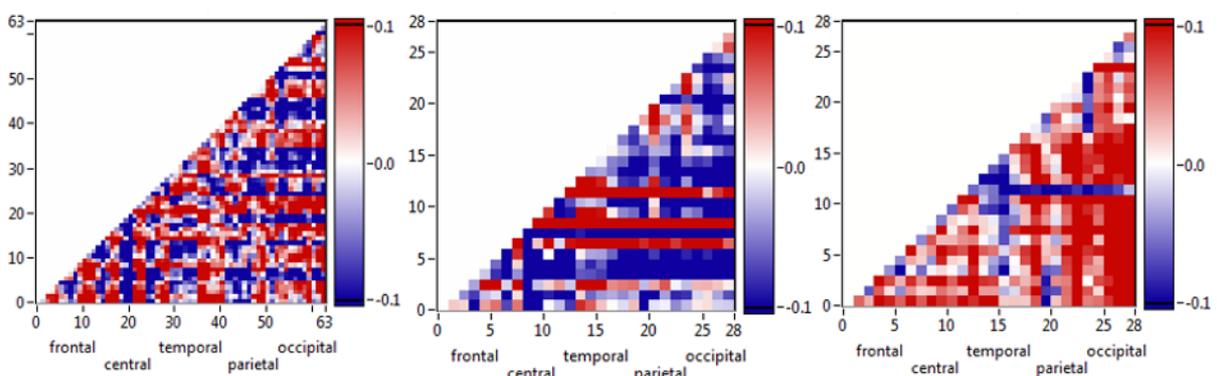
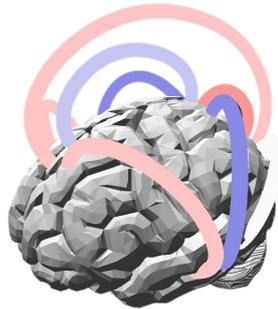


Abbildung 16: Patient 5 – Diagonalmatrizen der Symbolischen Transferentropie (STEn) gesamter Kortex (links), linke Hemisphäre (Mitte), rechte Hemisphäre (rechts) Rottöne: dominante Feedback-Konnektivität; Blautöne: dominante Feedforward-Konnektivität

Die interhemisphärischen Unterschiede bei der Konnektivitätsanalyse des Probanden lassen sich anhand der Ätiologie eines generalisierten hypoxischen Hirnschadens nur schwer erklären. Das globale Muster der Konnektivitätsanalyse scheint jedoch der klinischen Einstufung als MCS+-Patient zu entsprechen.

Analog kann auch hier die STEn in einer dreidimensionalen Darstellung visualisiert werden (siehe Abbildung 17). Der erhaltene Informationsfluss von anterior nach posterior wird durch rötlich gefärbte Pfeile angezeigt.



*Abbildung 17: Patient 5 – farbkodierte Darstellung der Symbolischen Transferentropie (STEn)*

*rote Pfeile: Informationsfluss von anterior nach posterior (STEn  $x \rightarrow y$ ); blaue Pfeile: Informationsfluss von posterior nach anterior (STEn  $y \rightarrow x$ )*

Die Analyse der PET-Aufzeichnung des Patienten ergab eine mäßig ausgeprägte verminderte FDG-Aufnahme beidseits in frontalen dorsolateralen Kortexarealen, geringfügig auch temporoookzipital rechts sowie mit einer Rechtsbetonung im Kleinhirn. Die durch starke Bewegungsartefakte des teilresponsiven Patienten eingeschränkt beurteilbare MRT-Auswertung zeigte strukturell eine allenfalls mäßige globale Hirnvolumenminderung mit Kleinhirnbetonung insbesondere vormal und in der Beurteilung der fMRT-Sequenzen bei zwar reduzierter bilateraler funktionaler Konnektivität im Vergleich zu gesunden Probanden, insgesamt eine relativ gut erhaltene funktionale Konnektivität primär sensorischer, sowie höherer fronto-parietaler Netzwerke.

### **5.3.3. Longitudinaler klinischer Verlauf**

Anhand des folgenden Falls soll beispielhaft der longitudinale klinische Verlauf eines Probanden der Studie aufgezeigt werden. Der zum Zeitpunkt der Messung 37-jährige Patient befand sich im Zustand reduzierten Bewusstseins nach Schädelhirntrauma mit ausgeprägtem linksseitigen Subduralhämatom und beginnender oberer Einklemmung, multiplen Hirnkontusionen der linken Hemisphäre sowie einem ausgeprägten

Hirnödem. Da es sich bei dem Probanden um einen der drei Patienten mit nicht-simultaner EEG-Aufzeichnung in Burgau handelte, sind die EEG-Messdaten des Patienten nicht in der Gruppenanalyse der 17 simultan gemessenen Patienten enthalten.

In der am Tag der PET-fMRT-Messung im Klinikum rechts der Isar erfolgten CRS-R-Erhebung erreichte der Proband einen Gesamtscore von 5 Punkten, zum Zeitpunkt des Follow-Up nach etwa 3 Jahren eine Gesamtpunktzahl von 23 Punkten (siehe Tabelle 12).

*Tabelle 12: Patient 2 – Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) am Messtag (22.05.2013) und zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung (18.09.2016)*

	Messtag	Follow-Up
Auditive Funktionen	1	4
Visuelle Funktionen	0	5
Motorische Funktionen	2	6
Oromotorische/Verbale Funktionen	1	3
Kommunikationsskala	0	2
Aroussalskala	1	3
<b>Summenscore</b>	<b>5</b>	<b>23</b>
<b>Subgruppe</b>	<b>UWS/VS</b>	<b>MCS+</b>

*Anmerkungen: MCS+ = minimally conscious state plus; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state*

Zum Zeitpunkt der ersten CRS-R-Erhebung konnten neben einer Augenöffnung mit Stimulation eine Schreckreaktion auf Geräusche, eine Bewegung weg vom Schmerzreiz sowie orale Reflexe ausgelöst werden (siehe CRS-R Auswertungsbogen in Anhang 2). Die auf einen minimalbewussten Zustand hinweisenden Kriterien konnten jedoch nicht objektiviert werden, sodass initial eine Einstufung als UWS/VS erfolgte.

Die im Zusammenhang mit der klinischen Testung oft diskutierte Bewegungseinschränkung konnte auch bei diesem Patienten im Sinne einer linksbetonten spastischen Tetraparese beobachtet werden und hatte einen nennenswerten Einfluss auf die Durchführbarkeit der CRS-R.

Die Auswertung des in Burgau aufgezeichneten EEG-Datensatzes zeigte zu diesem Zeitpunkt signifikant reduzierte Konnektivitäten in fronto-parietalen (AUC: 0,92; CI: 0,77–1,00), fronto-temporalen (AUC: 0,96; CI: 0,88–1,00) sowie fronto-okzipitalen (AUC: 0,99; CI: 0,96–1,00) Netzwerken. Hinsichtlich der einzelnen Hemisphären waren links die Konnektivitäten fronto-temporal (AUC: 0,95; CI: 0,87–1,00) und fronto-okzipital (AUC: 0,98; CI: 0,95–1,00) signifikant erniedrigt. Rechtshemisphärisch traten

fronto-parietal (AUC: 0,85; CI: 0,68–0,97), fronto-temporal (AUC: 0,74; CI: 0,56–0,91) sowie fronto-okzipital (AUC: 0,98; CI: 0,92–1,00) signifikant erniedrigte STEn-Werte auf. In Abbildung 18 werden die Ergebnisse der STEn-Analyse des Patienten für den gesamten Kortex sowie für die linke und rechte Hemisphäre dargestellt.

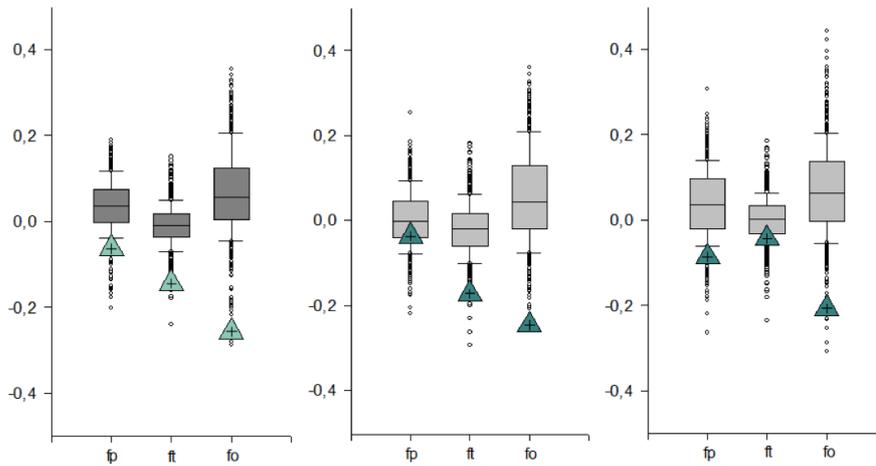


Abbildung 18: Patient 2 – Symbolische Transferentropie (STEn) gesamter Kortex (links), linke Hemisphäre (Mitte), rechte Hemisphäre (rechts) fronto-parietal (fp), fronto-temporal (ft), fronto-okzipital (fo)

Abbildung 19 visualisiert die Ergebnisse der Konnektivitätsanalyse des Patienten anhand von Diagonalmatrizen.

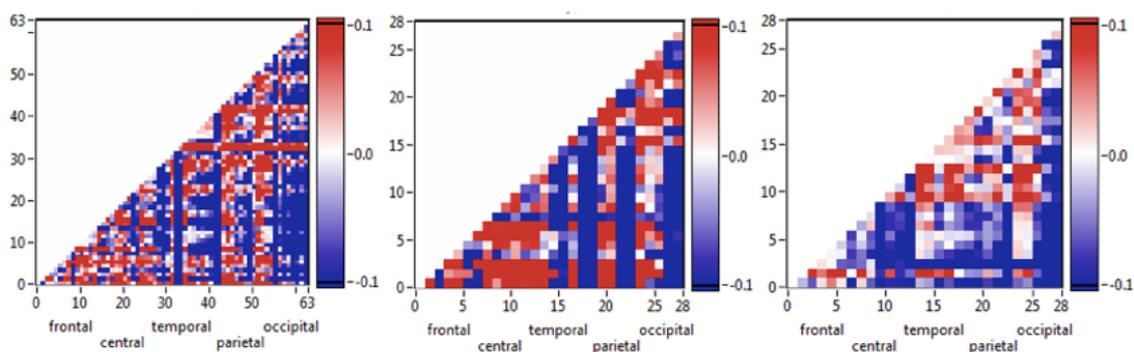


Abbildung 19: Patient 2 – Diagonalmatrizen der Symbolischen Transferentropie (STEn) gesamter Kortex (links), linke Hemisphäre (Mitte), rechte Hemisphäre (rechts) Rottöne: dominante Feedback-Konnektivität; Blautöne: dominante Feedforward-Konnektivität

Bei den wiederholten Kontaktaufnahmen mit der Mutter des Patienten war eine stetige Verbesserung des Bewusstseinszustands des Patienten erkennbar. Dabei konnte im Verlauf eine Entwicklung des Patienten in MCS festgehalten werden. Eine erneute Erhebung der CRS-R zur Objektivierung dieser Einschätzung nach einem Zeitraum von etwa 3 Jahren validierte die Regeneration des Patienten in MCS+ (siehe Tabelle 12).

Der Patient zeigte konstante Bewegung auf Aufforderung, eine korrekte Objekterkennung sowie einen funktionellen Objektgebrauch (Löffel, Spiegel, Kamm). Trotz Schwierigkeiten mit der Artikulation sowie Wortfindungsstörungen, war eine korrekte funktionelle Kommunikation mit dem Patienten möglich. So konnte in sämtlichen Kategorien der CRS-R eine Vergabe der Höchstpunktzahl erfolgen. Der funktionelle Objektgebrauch und die korrekte funktionelle Kommunikation rechtfertigte die Klassifikation des Patienten als MCS+ (siehe Abschnitt 4.3) (Giacino et al., 2004). Die positive Entwicklung des Probanden konnte nicht nur anhand dieser Skaleneinteilung erfasst werden, sondern zeigte sich auch deutlich bei der Beobachtung des Patienten in seinem Umfeld. Er konnte sich selbständig mit dem Rollator fortbewegen, Fotografien zeigen, seinen Namen schreiben sowie bei einem Tischspiel korrekt Zahlen zuordnen. Dieses Fallbeispiel deutet auf eine gute Korrelation der erhobenen Parameter mit dem aktuellen Zustand des Patienten hin, zeigt jedoch gleichzeitig auch die limitierte Aussagekraft in Bezug auf die weitere Prognose.

### **5.4. Verlaufsuntersuchung auf Gruppenebene**

Im Hinblick auf die Frage, ob eine technisch gestützte Prognoseeinschätzung von DOC-Patienten möglich ist, wurden die 20 Probanden der Studie beziehungsweise deren Betreuer nach der Messung regelmäßig telefonisch kontaktiert. Eine abschließende Objektivierung der Verlaufsergebnisse erfolgte durch eine erneute Erhebung der CRS-R im Zeitraum von September 2016 bis Februar 2017.

Elf Patienten des Kollektivs waren im Zeitraum zwischen der Messung und der Follow-Up-CRS-R-Erhebung verstorben. Bei drei Probanden war durch einen Aufenthalt im Ausland keine Kontaktaufnahme möglich.

Im Rahmen der Follow-Up-Erhebung der übrigen sechs Probanden zeigte ein Patient einen konstanten Zustand in UWS/VS. Bei zwei Patienten der ursprünglichen MCS-Gruppe konnten erneut CRS-Werte mit der Zuordnung zu MCS erhoben werden. In einem Fall erfolgte dabei die Zuordnung zur MCS+-Untergruppe, wobei hier gemäß CRS-R das Kriterium einer korrekten funktionellen Kommunikation beziehungsweise eines funktionellen Objektgebrauchs gegeben war (Giacino et al., 2004). Drei Probanden der ursprünglichen UWS/VS-Subgruppe zeigten im Verlauf CRS-Werte entsprechend einer Zuordnung zu MCS beziehungsweise MCS+ (siehe auch Abschnitt 5.3.3; Fallstudie des Probanden 2).

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über den Verlauf der 20 Probanden. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit der klinischen Verlaufsdaten war eine statistische Korrelationsanalyse nicht möglich.

*Tabelle 13: Follow-Up Ergebnisse Probanden 1–20*

<b>Proband</b>	<b>Messtag CRS-R Gesamtpunktzahl</b>	<b>Follow-Up CRS-R Gesamtpunktzahl</b>
P1	24.04.2013 <b>6 (UWS/VS)</b>	CRS-R-Erhebung 02/2017 <b>8 (UWS/VS)</b>
P2	22.05.2013 <b>5 (UWS/VS)</b>	CRS-R-Erhebung 09/2016 <b>23 (MCS+)</b>
P3	29.05.2013 <b>9 (MCS)</b>	CRS-R-Erhebung 02/2017 <b>23 (MCS+)</b>
P4	05.11.2013 <b>3 (UWS/VS)</b>	Ausland
P5	15.01.2014 <b>13 (MCS+)</b>	verstorben 04/2014
P6	22.01.2014 <b>5 (MCS)</b>	CRS-R-Erhebung 02/2017 <b>13 (MCS)</b>
P7	29.01.2014 <b>5 (UWS/VS)</b>	CRS-R-Erhebung 02/2017 <b>15 (MCS)</b>
P8	05.02.2014 <b>5 (UWS/VS)</b>	verstorben 05/2016
P9	26.02.2014 <b>3 (UWS/VS)</b>	verstorben 07/2016
P10	05.03.2014 <b>8 (MCS)</b>	verstorben 03/2014
P11	19.03.2014 <b>9 (MCS)</b>	verstorben 04/2014
P12	26.03.2014 <b>5 (UWS/VS)</b>	Ausland
P13	02.04.2014 <b>8 (UWS/VS)</b>	verstorben 11/2016
P14	07.05.2014 <b>4 (UWS/VS)</b>	verstorben 05/2014
P15	21.05.2014 <b>9 (MCS)</b>	verstorben (Datum unbekannt)
P16	28.05.2014 <b>6 (UWS/VS)</b>	Ausland
P17	02.07.2014 <b>5 (UWS/VS)</b>	CRS-R-Erhebung 02/2017 <b>23 (MCS+)</b>
P18	16.07.2014 <b>5 (UWS/VS)</b>	verstorben 09/2015
P19	23.07.2014 <b>2 (UWS/VS)</b>	verstorben (Datum unbekannt)
P20	20.08.2014 <b>5 (UWS/VS)</b>	verstorben 10/2014

*Anmerkungen: CRS-R = Coma Recovery Scale-Revised; MCS = minimally conscious state; MCS+ = minimally conscious state plus; UWS/VS = unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state*

## 6. Diskussion

Die systematische Analyse des Bewusstseins wurde lange aufgrund fehlender methodischer Ansätze und einer nicht eindeutigen Definition des Begriffs eingeschränkt. Aufgrund neuer Verfahren, insbesondere in der Neurobildgebung, rückt das Bewusstsein im Rahmen der Neurowissenschaften jedoch zunehmend in den Fokus der Forschung. (Dehaene & Naccache, 2001)

Auch im klinischen Kontext steigt die Bedeutung technischer Analysemethoden zur Diagnostik und Prognostik von Patienten mit eingeschränktem Bewusstseinszustand. Die Hoffnung auf automatisierte Methoden zur Unterstützung der herausfordernden Beurteilung bewusstseinsreduzierter Patienten wurde bereits einleitend im Zusammenhang mit den Limitationen der klinischen Einschätzung thematisiert.

Hinsichtlich eines Einsatzes des EEG in der DOC-Diagnostik werden die Delta-Bandstärke sowie nicht-lineare Parameter wie die PeEn und die STEn, als potentielle Marker für das Bewusstsein analysiert. Vielversprechend für die Diagnostik von reduziertem Bewusstsein scheint insbesondere eine Kombination verschiedener Parameter zu sein. (Sitt et al., 2014)

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der EEG-Messungen sowie der Gesamtanalyse der vorliegenden Studie diskutiert und ihre methodischen Limitationen aufgezeigt. Weiterhin werden ethische Aspekte und Probleme im Umgang mit dem Probandenkollektiv thematisiert. Die Arbeit schließt mit einem Ausblick zur DOC-Forschung.

Die EEG-Daten des vorliegenden gesamten DOC-Probandenkollektivs zeigte im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte Delta-Bandleistungen sowie reduzierte Alpha- und Beta-Bandstärken. Die Beobachtung einer erhöhten Delta-Bandstärke sowie reduzierter Alpha-Bandstärken bei UWS/VS-Patienten im Vergleich zu MCS-Patienten (Lehembre et al., 2012b; Sitt et al., 2014) im Sinne einer Differenzierung der Subgruppen, konnte in den Analysen der vorliegenden EEG-Daten nicht bestätigt werden.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie zudem bestimmte PeEn gilt als Parameter für den lokalen Informationsgehalt durch Quantifizierung der Komplexität eines Signals (Bandt & Pompe, 2002; Rényi, 1961). Analysen der EEG-Daten von Probanden in verschiedenen Stadien reduzierten Bewusstseins wiesen eine signifikante Zunahme der PeEn mit dem Bewusstseinsgrad nach (King et al., 2013; Sitt et al., 2014). Die Beobachtung signifikant erniedrigter Permutationsentropiewerte bei Patienten in

UWS/VS und MCS im Vergleich zu gesunden Kontrollen konnte im Rahmen vorliegender Studienergebnisse bestätigt werden und stellte sich insbesondere in frontalen und zentralen Hirnregionen heraus.

Bereits in Studien zu EEG-Veränderungen beim Bewusstseinsverlust während Narkose konnte die Bedeutung der Konnektivitäten zwischen frontalen und posterioren Hirnarealen für das Bewusstsein gezeigt werden (Jordan et al., 2013) (siehe auch Abschnitt 6.3). Entsprechend den beschriebenen Veränderungen während einer Anästhesie, ließ sich in der vorliegenden Studie bei DOC-Patienten eine Reduktion der frontoposterioren Konnektivität fronto-parietal und fronto-okzipital nachweisen.

Als eine besondere Herausforderung im Zusammenhang mit DOC-Patienten gilt die Unterscheidung von MCS- und UWS/VS-Patienten. Insbesondere wichtige Entscheidungen bezüglich Lebenserhaltungsmaßnahmen und Frührehabilitation sind dabei eng an die klinische Beurteilung geknüpft. (Andrews, 2004; Andrews et al., 1996; Schnakers et al., 2009)

In der vorliegenden Studiengruppe bestanden auch bei den Parametern PeEn und STEn keine signifikanten Unterschiede zwischen UWS/VS- und MCS-Patienten. Im Hinblick auf den lokalen Informationsgehalt war überraschend, dass Patienten in UWS/VS sogar eine tendenziell weniger stark ausgeprägte Reduktion der PeEn als MCS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung für diese Tendenz könnte eine intrinsische Hyperaktivität bestimmter Hirnregionen bei stärker hirngeschädigten Patienten liefern, welche aus einer gleichzeitigen Diskonnektion resultiert.

### **6.1. Multimodalität**

Schon 2004 wurde der Einsatz von EEG-, fMRT- und PET-Untersuchungen als wichtiger Schritt in der DOC-Forschung beschrieben (Laureys et al., 2004). In der vorliegenden Studie erfolgte die Vereinigung dieser drei Modalitäten durch eine kombinierte EEG-PET-fMRT-Messung bei Patienten mit reduziertem Bewusstsein.

Es konnte bereits eine Unterscheidung von UWS/VS- und MCS-Patienten durch PET-Messungen gezeigt werden (Stender et al., 2014b). Auch in der PET-Aufzeichnung der vorliegenden Studie bestand ein Zusammenhang zwischen der absoluten Glukoseaufnahme in okzipitalen Regionen und dem klinischen Status zum Messzeitpunkt (Golkowski et al., 2017). Ein Einsatz dieser Modalität in der klinischen Routine von Patienten mit reduziertem Bewusstsein ist zwar ein vielversprechender

Ansatz, jedoch mangels Verfügbarkeit stark limitiert. Befunde von Vorstudien (Stender et al., 2014a; Stender et al., 2016), in denen relative FDG-PET-Analysen auch auf Verlaufsvorhersagen hoffen lassen, konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden (Golkowski et al., 2017).

In einer Verlaufsanalyse der EEG-Daten ergab sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Delta-Bandstärke und der Regeneration von UWS/VS-Patienten, da Patienten, die sich von UWS/VS erholten, initial geringere Alpha- und Beta-Bandstärken und höhere Delta-Bandstärken als permanent in UWS/VS verbliebene Patienten zeigten (Golkowski et al., 2017). Im Hinblick auf die erhoffte Etablierung einer technischen Methode zur Prognosevorhersage bei DOC-Patienten scheint dies ein wichtiger Befund.

Korrespondierende Ergebnisse von EEG-Konnektivitätsanalysen und der Glukoseaufnahme in PET-Auswertungen deuten auf einen Zusammenhang zwischen den zugrundeliegenden funktionellen Abläufen hin (Stender et al., 2014b). Hinweise auf reduzierte kortikale Konnektivitäten bei verminderten Sauerstoffraten (Hyder, Fulbright, Shulman & Rothman, 2013; Maandag et al., 2007) lassen vermuten, dass der Energiehaushalt durch die Aufrechterhaltung kortikaler Verbindungen voraussetzend für Bewusstsein sein könnte (Stender et al., 2014b).

Die Kombination von Stoffwechseluntersuchungen des Hirns mit EEG-Konnektivitätsanalysen ist somit ein vielversprechender Ansatz für die DOC-Diagnostik. Möglicherweise eignet sich der kombinierte Einsatz von EEG und PET auch zur Erkennung klinisch irrtümlicherweise als UWS/VS bewerteter Patienten mit erhaltenem Bewusstsein. (Bodart et al., 2017)

Die simultan zum EEG und PET durchgeführte fMRT-Messung ergab in der vorliegenden Studie keine darüber hinaus gehenden signifikanten Unterschiede zwischen UWS/VS- und MCS-Patienten (Golkowski et al., 2017). Die Analyse der funktionellen Bildgebung bei DOC-Patienten ist durch eine oft stark veränderte Anatomie der Aufnahmen beeinträchtigt und bei sehr heterogenem Kollektiv prinzipiell stark limitiert (Golkowski et al., 2017; Schiff et al., 2002). Das EEG stellt zudem eine im Gegensatz zur funktionellen Bildgebung besser verfügbare und im klinischen Alltag leichter einsetzbare Methode dar (King et al., 2013).

## **6.2. Neuronale Grundlagen**

Trotz aller Herausforderungen im Umgang mit DOC-Patienten in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht liefern sie auch wichtige Ansatzpunkte zur Aufklärung der strukturellen Grundlagen von Bewusstsein (Laureys & Schiff, 2012; Stender et al., 2014b). Ein wichtiger Bereich in der DOC-Forschung ist somit die Identifikation der zugrundeliegenden neuronalen Korrelate (Dehaene & Changeux, 2011).

Die neurophysiologische Forschung konnte die Bedeutung des präfrontalen Kortex für kognitive Verarbeitungsprozesse zeigen. Dabei wurden insbesondere bestimmte Bereiche des medialen präfrontalen Kortex (mPFC) mit verschiedenen kognitiven Prozessen in Verbindung gebracht. In einer Studie zur potentiellen Korrelation zwischen dem Wiedererlangen von Bewusstsein bei DOC-Patienten und Veränderungen im medialen präfrontalen Kortex ergab die fMRT-Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen der erhaltenen Konnektivität des medialen präfrontalen Kortex und der Zugehörigkeit der Patienten zur MCS-Subgruppe beziehungsweise dem Wiedererlangen höherer Bewusstseinsgrade. (Liu et al., 2017)

## **6.3. Parallelen zu anderen Zuständen reduzierten Bewusstseins**

Für die Erforschung der neuronalen Grundlagen des Bewusstseins sind verschiedene Zustände reduzierten Bewusstseins relevant. Insbesondere Studien zum Bewusstseinsverlust unter Anästhesie liefern wichtige Erkenntnisse. Klinisch ist die Bestimmung des Bewusstseinsgrades in der Anästhesie insbesondere zur Vermeidung intraoperativer Wachheit und für die Narkosesteuerung von Bedeutung. In diesem Kontext ist auch zwischen fehlendem Bewusstsein und eingeschränkter Kontaktfähigkeit zu unterscheiden. (Alkire et al., 2008)

So konnte in Konnektivitätsanalysen bereits eine Veränderung der Verbindungen zwischen Kortexarealen unter Anästhesie gezeigt werden (Alkire et al., 2008; Jordan et al., 2013; Ku et al., 2011; Lee et al., 2013). Die Beobachtung einer Reduktion frontoposteriorer Netzwerkverbindungen (Jordan et al., 2013; Ku et al., 2011; Lee et al., 2013) entsprechen den Ergebnissen der EEG-Daten der vorliegenden Studie.

## **6.4. Differenzierung UWS/VS und MCS**

Für eine systematische klinische Testung im Rahmen der DOC-Diagnostik wurden Skalen wie die in der vorliegenden Studie verwendete CRS-R (Giacino et al., 2004)

eingeführt. In einer Studie aus dem Jahr 2009 wurden 41 % der anhand der Beobachtungen der Therapeuten als UWS/VS eingestuften Patienten in der CRS-R als MCS klassifiziert. Insgesamt zeichnete sich die CRS-R im Vergleich zu einer rein auf Beobachtung beruhenden Einschätzung durch höhere Erkennungsraten von Zeichen eines Minimalbewusstseins aus. Insbesondere fiel das Übersehen von auf Minimalbewusstsein hindeutenden Zeichen im visuellen Bereich im Sinne von Fixation oder Folgebewegungen auf. (Schnakers et al., 2009)

Schon vor der Einführung des MCS-Status konnten bei bis zu 37 % (Childs et al., 1993) beziehungsweise 43 % (Andrews et al., 1996) der als UWS/VS eingestuften Patienten Hinweise auf ein erhaltenes Bewusstsein festgestellt werden. Dabei zeigten sich Fehldiagnosen besonders häufig bei Patienten mit einer Schädigungsdauer von über 3 Monaten sowie bei traumatischen Ursachen (Childs et al., 1993).

Die Etablierung validierter Bewertungsskalen stellt somit ein wichtiges Instrument zur Reduktion klinischer Fehldiagnosen dar. Die CRS-R ist hinsichtlich ihrer Sensitivität und Reliabilität anderen Skalen im Rahmen der DOC-Diagnostik überlegen (siehe Abschnitt 4.3). Passend zur Tendenz der fehlenden Wahrnehmung visueller Reaktionen der Patienten im Rahmen der klinischen Einschätzung zeigen die visuellen Items der CRS-R die größte Sensitivität zur Erfassung von auf Bewusstsein hindeutenden Zeichen. (Schnakers et al., 2008b)

Die Analyse des vorliegenden EEG-Datensatzes, die in allen Parametern signifikante Unterschiede von DOC-Patienten zu wachen Kontrollen, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen zeigt, wirft hingegen die Frage auf, ob eine Unterscheidung von UWS/VS und MCS überhaupt gerechtfertigt ist und ob diese Einteilung in Untergruppen den realen Bewusstseinszustand tatsächlich widerspiegelt. In diesem Zusammenhang sollte auch diskutiert werden, inwieweit eine klinische Klassifizierung in responsiv und nicht-responsiv als Bezugsgröße für die Untersuchung minimaler Bewusstseinszustände bei nicht-responsiven Patienten geeignet ist.

Trotz der Systematisierung der klinischen Beurteilung von DOC-Patienten durch Skalen wie der CRS-R und deren durch Studien belegten Validität zur Unterscheidung von MCS- und UWS/VS-Patienten bleibt ihre diagnostische und prognostische Wertigkeit durch die Untersucherabhängigkeit sowie zahlreiche klinische und medikamentöse Einflussfaktoren limitiert.

## 6.5. Limitationen

Die Heterogenität der Probandengruppe erwies sich als eine grundlegende Limitation der vorliegenden Analyse. Zum einen wiesen die Patienten ein sehr heterogenes Schädigungsmuster auf, teilweise mit Schädigungen des globalen Hirns wie beispielsweise durch hypoxische Hirnschäden im Gegensatz zu vergleichsweise lokalen Schädigungen durch Schädelhirntraumen. Insbesondere die Konnektivitätsanalysen lassen sich dadurch nur eingeschränkt vergleichen.

Weiter könnten die variablen Schädigungsdauern (Golkowski et al., 2017) sowie sonstige Begleiterkrankungen der Patienten zum Messzeitpunkt limitierend für die Aussagekraft der Ergebnisse sein. Das Intervall zwischen Hirnschädigung und Messtag variierte bei den Probanden der vorliegenden Studie zwischen 18 und 875 Tagen (Golkowski et al., 2017). Bei einem Probanden bestand eine seit 2001 progrediente neurodegenerative Erkrankung, bei einer weiteren Patientin mit hepatischer Enzephalopathie war die Schädigungsdauer nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1; Tabelle 1).

Bezugnehmend auf diese Problematik wurde in einer Studie bereits eine Unterteilung nach der Ätiologie der Studienprobanden unternommen und die Patienten gemäß der Zeitspanne zwischen Schädigung und Messung genauer eingegrenzt. Dabei erwiesen sich die mit dem Grad an Bewusstsein zunehmenden Konnektivitäten unabhängig von der Schädigungsursache und -dauer. (King et al., 2013)

Hinsichtlich der Prognose von DOC-Patienten geht ein längeres Verbleiben der Patienten in UWS/VS mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einher, das Bewusstsein wiederzuerlangen (Braakman, Jennett & Minderhoud, 1988; Jennett, 2005; Multi-Society Task Force on PVS, 1994; Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). Zudem gilt die Wahrscheinlichkeit der Regeneration des Bewusstseins bei traumatischen Hirnschäden im Vergleich zu nicht traumatischen Ursachen (insbesondere hypoxischen Hirnschäden) allgemein als deutlich erhöht (Multi-Society Task Force on PVS, 1994; Working Party of the Royal College of Physicians, 2003).

Bezüglich der breiten Varianz des Patientenalters lassen sich auch Einflüsse des Alters auf die Regenerationsfähigkeit des Hirns nach Schädigung diskutieren (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003). Es konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen einem geringeren Lebensalter und einer höheren Wahrscheinlichkeit der Regeneration gezeigt werden (Antoniono & Lamberti, 2015).

Im Hinblick auf den Verlauf sind auch Komplikationen wie beispielsweise Pneumonien und anderen Organkomplikationen limitierend für eine rein auf Funktionsparametern des Gehirns beruhende Einschätzung der Prognose (Bernat, 2006).

Die eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit der Patienten führte unter anderem durch eine verstärkte Bewegungsunruhe zu teilweise ausgeprägten Artefakten im EEG und in der Bildgebung und beeinflusste dadurch die Aussagekraft der Messdaten. Als schwierig während der Messung erwies sich auch der fehlende Einfluss auf einen kontinuierlichen Augenschluss der Probanden und die dadurch unmögliche Unterdrückung visueller Reize.<sup>7</sup>

Zudem limitierte die geringe Zahl an Probanden die statistische Aussagekraft und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse (Golkowski et al., 2017). Hinsichtlich der klinischen Testung und Einteilung der Patienten in UWS/VS und MCS fiel auch die große Spannbreite klinischer Zustände innerhalb der Untergruppen auf. So kann die Einteilung in MCS von reinem Fixieren im Spiegel bis zu willkürlichen Reaktionen erfolgen (siehe Abschnitt 4.3). Der direkte Vergleich einzelner Patienten verdeutlicht, wie wenig diese gängige klinische Einteilung den tatsächlichen Bewusstseinsgrad widerspiegelt.

Schließlich ist hinsichtlich der bereits angesprochenen Frage nach der Interpretierbarkeit der Richtungen der STEn-Analyse im Hinblick auf einen Informationsfluss beziehungsweise einer Kommunikation zwischen Hirnarealen zu beachten, dass die zu den im EEG beobachteten Effekten führenden physiologischen Prozesse letztlich unklar sind. Es ist jedoch anhand konvergierender Studienergebnisse (Boly et al., 2011; Jordan et al., 2013; Lee et al., 2013) als wahrscheinlich anzunehmen, dass ein Haupteffekt in einer Störung der Kopplung zwischen posterioren, sensorischen und höheren aufmerksamkeitsassoziierten frontalen/anterioren Arealen besteht. Diesbezüglich sind weitere Analysen notwendig, welche zudem interessante Hinweise auf zugrundeliegende neuronale Prozesse liefern könnten.

Die genannten Limitationen verdeutlichen die weiter bestehenden Schwierigkeiten bei der Erfassung des Bewusstseinsgrades von DOC-Patienten trotz vielfältiger Fortschritte bei den klinischen Skalen und technischen Methoden. Weitere Studien mit einem erweiterten Probandenkollektiv, homogeneren ätiologischen Subgruppen und

---

<sup>7</sup> Das Kontrollkollektiv gesunder Probanden wurde zum Ausschluss visueller Einflüsse auf das EEG-Signal bei geschlossenen Augen gemessen.

stärkeren Kriterien bezüglich Alter und zeitlicher Dauer seit Schädigung sind daher dringend notwendig, um die Validität der vorliegenden Ergebnisse und deren Verallgemeinerbarkeit zu überprüfen.

### 6.6. Ethische Reflektion

Die Forschung an bewusstseinsreduzierten Patienten wirft sowohl im Hinblick auf Fehldiagnosen, als auch daraus abgeleiteten Entscheidungen bezüglich Therapie und lebenserhaltenden Maßnahmen kritische ethische Fragen auf (Andrews et al., 1996; Bodart et al., 2017; Liu et al., 2017).

Der in vielerlei Hinsicht widersprüchlich wirkende Zustand von Wachheit ohne Bewusstsein bei UWS/VS-Patienten geht auch mit einer verstärkten öffentlichen Aufmerksamkeit einher (Jennett, 2005). Bekannt wurde diese Patientengruppe nicht zuletzt durch spektakuläre fMRT-Studien einzelner weniger Patienten, in denen als UWS/VS eingestufte Patienten nach Aufforderung eine „überraschende“ adäquate Aktivierung in entsprechenden Hirnarealen zeigten (Owen et al., 2006). Wiederholte Berichte über Fehldiagnosen von DOC-Patienten unterstreichen die Notwendigkeit einer möglichst objektiven Messung des Bewusstseins bei Patienten, die häufig in ihren motorischen Funktionen beeinträchtigt sind (Andrews et al., 1996; Laureys et al., 2004; Schnakers, 2012).

Darüber hinaus wurde wiederholt beobachtet, dass DOC-Patienten erste Zeichen einer bewussten Wahrnehmung bei emotionalen Reizen aufweisen (Formisano et al., 2011). Demnach ist es hilfreich, das behandelnde Pflorgeteam und Angehörige über potentielle Verhaltensäußerungen zu befragen, welche über die Zeit meist einen besseren Einblick in die mögliche Reaktivität des Verhaltens der Patienten haben (Bernat, 2006). Auch das *Royal College of Physicians* stellt die Bedeutung des Einbezugs von Angehörigen heraus (Working Party of the Royal College of Physicians, 2003).

Eine verlässliche und individuell angepasste klinische Diagnose ist für eine Optimierung rehabilitativer, medikamentöser und physiotherapeutischer Therapiemaßnahmen unverzichtbar (Antoniono & Lamberti, 2015).

Trotz der eingeschränkten Datenlage zur Wirksamkeit von Rehabilitationsmaßnahmen bei DOC-Patienten, besteht die Hoffnung auf gezielte individuell angepasste Rehabilitationsprogramme. Auch wenn gemäß der Definition der *Multi Society Task Force on PVS* der Zustand in UWS/VS nach einer gewissen Dauer (siehe Abschnitt 1)

als permanent mit einer nur geringen Restwahrscheinlichkeit einer Erholung gilt (Multi-Society Task Force on PVS, 1994), wurden immer wieder Regenerationen bei Langzeit UWS/VS-Patienten beobachtet. Diese Fälle belegen die Bedeutung einer regelmäßigen Reevaluation und rehabilitativen Behandlung solcher Patienten. (Antoniono & Lamberti, 2015)

Das letzte Fallbeispiel der vorliegenden Studie (siehe Abschnitt 5.3.3) unterstreicht den Einfluss von Rehabilitationsmaßnahmen und einer Förderung durch Angehörige auf die Entwicklung der Patienten und stellt ein positives Beispiel für zukünftige Studien und eine möglichst frühe Identifikation prognostisch günstiger Marker mit einer darauf basierenden optimalen Therapie dar. Darüber hinaus könnten Verlaufsmessungen bei sich regenerierenden Patienten interessante Einsichten in die zugrundeliegende Reorganisation der funktionellen Netzwerke des Gehirns ermöglichen.

Im Hinblick auf die eingangs gestellte Frage scheint gerade der gemeinsame Einsatz einer klinischen Testung mit multimodalen neurobildgebenden Verfahren eine vielversprechende Richtung in der Diagnostik bewusstseinsreduzierter Patienten.

Die Identifikation von fehldiagnostizierten Patienten mittels funktioneller Neurobildgebung verdeutlicht das Potential ergänzender technischer Analysemethoden. So konnte in wenigen aber bedeutenden Fällen auf Grundlage dieser Techniken auch wieder eine Interaktion mit den Patienten ermöglicht werden. (Monti et al., 2010b)

Laut dem aktuellen Stand der Wissenschaft inklusive der vorliegenden Arbeit stellt somit die Kombination einer differenzierten klinischen Beobachtung und Testung vorzugsweise durch wiederholte CRS-R Erhebungen mit allen verfügbaren technischen Informationen über das zugrundeliegende Schädigungsmuster des Gehirns (MRT), den Hirnstoffwechsel (FDG-PET) und die funktionelle Konnektivität (entropiebasierte Konnektivitätsanalysen im EEG) die bestmögliche Näherung an den Bewusstseinszustand von Patienten mit anhaltender Reaktionslosigkeit dar.

## 7. Zusammenfassung

Obschon Skalen wie die *Coma Recovery Scale-Revised* (CRS-R) die klinische Einordnung von Patienten mit Bewusstseinsstörung durch einen standardisierten Ablauf erleichtern, stellt die korrekte Klassifizierung von Patienten mit *disorders of consciousness* (DOC) und der Nachweis erhaltenen Bewusstseins weiterhin eine große Herausforderung dar. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde bei 20 Patienten in anhaltend reduziertem Bewusstseinszustand des Klinikums rechts der Isar sowie des Therapiezentrums Burgau neben einer wiederholten klinischen Testung (CRS-R) eine Elektroenzephalografie (EEG), Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) durchgeführt.

Die Analyse der EEG-Daten ergab bei den DOC-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte Delta-Bandleistungen sowie reduzierte Alpha- und Beta-Bandstärken. Die Permutationsentropie (PeEn) war bei Patienten im *unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state* (UWS/VS) und *minimally conscious state* (MCS) im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt. Zudem zeigten DOC-Patienten vergleichbar zu den Ergebnissen von Studien zu EEG-Veränderungen beim Bewusstseinsverlust während Anästhesie einen mittels Symbolischer Transferentropie (STEn) nachgewiesenen Zusammenbruch der frontoposterioren Konnektivität in fronto-parietalen und fronto-okzipitalen Verbindungen. Dagegen wiesen die erhobenen EEG-Parameter zwischen den DOC-Untergruppen (MCS und UWS/VS) keine signifikanten Unterschiede auf. Diese Befunde werfen die Frage auf, ob eine Unterscheidung von UWS/VS und MCS mittels CRS-R der Patientengruppe überhaupt gerecht wird und ob eine klinische Bewertung der Responsivität bei dieser Patientengruppe sinnvoll ist. Die klinische Einteilung hat jedoch erheblichen Einfluss auf die erwartete Prognose und damit auch auf die Therapieentscheidung und die Fortführung lebenserhaltender Maßnahmen. Die Notwendigkeit einer korrekten Diagnose verdeutlicht die Wichtigkeit objektiver Messinstrumente.

Die Betrachtung des Fallbeispiels eines Patienten und seiner Entwicklung von UWS/VS zu MCS+ unterstreicht zudem die Hoffnung auf eine technische Prognostik bei DOC-Patienten. In Anbetracht dieser Überlegungen stellt also der multimodale Ansatz mit einer Kombination aus technischen Methoden und wiederholten klinischen Testungen einen vielversprechenden Ausblick für weitere Studien hinsichtlich eines besseren Verständnisses von Patienten im bewusstseinsreduzierten Status sowie der zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen dar.

## Literaturverzeichnis

Adrian, E. D., Matthews, B. H. C. (1934). The interpretation of potential waves in the cortex. *The Journal of physiology*, 81(4), 440-471. doi:10.1113/jphysiol.1934.sp003147

Alkire, M. T., Haier, R. J., Barker, S. J., Shah, N. K., Wu, J. C., Kao, Y. J. (1995). Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*, 82(2), 393-403; discussion 27A. doi:10.1097/00000542-199502000-00010

Alkire, M. T., Hudetz, A. G., Tononi, G. (2008). Consciousness and anesthesia. *Science*, 322(5903), 876-880. doi:10.1126/science.1149213

Allen, P. J., Josephs, O., Turner, R. (2000). A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage*, 12(2), 230-239. doi:10.1006/nimg.2000.0599

Andrews, K. (2004). Medical decision making in the vegetative state: withdrawal of nutrition and hydration. *NeuroRehabilitation*, 19(4), 299-304. doi:10.3233/NRE-2004-19406

Andrews, K., Murphy, L., Munday, R., Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *British Medical Journal*, 313(7048), 13-16. doi:10.1136/bmj.313.7048.13

Antoniono, E., Lamberti, G. (2015). Recovery From Vegetative State: A Four-Years Follow Up. *International Journal of Health Sciences (IJHS)*, 3(1), 211-224. doi:10.15640/ijhs.v3n1a13

Bandt, C., Pompe, B. (2002). Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Physical Review Letters*, 88(17), 174102. doi:10.1103/PhysRevLett.88.174102

Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527-570.

Bernat, J. L. (2006). Chronic disorders of consciousness. *The Lancet*, 367(9517), 1181-1192. doi:10.1016/S0140-6736(06)68508-5

Bodart, O., Gosseries, O., Wannez, S., Thibaut, A., Annen, J., Boly, M., Rosanova, M., Casali, A. G., Casarotto, S., Tononi, G., Massimini, M., Laureys, S. (2017). Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness. *NeuroImage: Clinical*, 14, 354-362. doi:10.1016/j.nicl.2017.02.002

Boly, M., Garrido, M. I., Gosseries, O., Bruno, M.-A., Boveroux, P., Schnakers, C., Massimini, M., Litvak, V., Laureys, S., Friston, K. (2011). Preserved feedforward but

impaired top-down processes in the vegetative state. *Science*, 332(6031), 858-862. doi:10.1126/science.1202043

Boly, M., Massimini, M., Garrido, M. I., Gosseries, O., Noirhomme, Q., Laureys, S., Soddu, A. (2012). Brain connectivity in disorders of consciousness. *Brain Connectivity*, 2(1), 1-10. doi:10.1089/brain.2011.0049

Bortz, J., Schuster, C. (2010). *Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler. Limitierte Sonderausgabe*. Heidelberg Berlin: Springer-Verlag.

Boveroux, P., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Noirhomme, Q., Lauwick, S., Luxen, A., Degueldre, C., Plenevaux, A., Schnakers, C., Phillips, C., Brichant, J.-F., Bonhomme, V., Maquet, P., Greicius, M. D., Laureys, S., Boly, M. (2010). Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology*, 113(5), 1038-1053. doi:10.1097/ALN.0b013e3181f697f5

Braakman, R., Jennett, W. B., Minderhoud, J. M. (1988). Prognosis of the posttraumatic vegetative state. *Acta Neurochirurgica*, 95(1-2), 49-52. doi:10.1007/BF01793082

Bronzino, J. D. (2006). *Principles of Electroencephalography. In: The Biomedical Engineering Handbook. Third Edition. Biomedical Engineering Fundamentals*, Section III, 26, Bronzino, J. D. (Ed.), 26-1–26-12. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC.

Carpenter, J., Bithell, J. (2000). Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians. *Statistics in Medicine*, 19(9), 1141-1164. doi:10.1002/(sici)1097-0258(20000515)19:9<1141::Aid-sim479>3.0.Co;2-f

Childs, N. L., Mercer, W. N., Childs, H. W. (1993). Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology*, 43(8), 1465-1467. doi:10.1212/wnl.43.8.1465

Cochran, W. T., Cooley, J. W., Favin, D. L., Helms, H. D., Kaenel, R. A., Lang, W. W., Maling, G. C., Nelson, D. E., Rader, C. M., Welch, P. D. (1967). What is the fast Fourier transform? *Proceedings of the IEEE*, 55(10), 1664-1674. doi:10.1109/PROC.1967.5957

Comon, P. (1994). Independent component analysis, a new concept? *Signal Processing*, 36(3), 287-314. doi:10.1016/0165-1684(94)90029-9

Cooley, J. W., Tukey, J. W. (1965). An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation*, 19(90), 297-301. doi:10.1090/S025-5718-1965-0178586-1

Creutzfeldt, O., Houchin, J. (1974). *Neuronal basis of EEG waves. In: Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, Vol. 2, Part C, Rémond, A. (Ed.), 5-55. Amsterdam: Elsevier.

Davison, A. C., Hinkley, D. V. (1997). *Bootstrap methods and their application*. Cambridge: Cambridge university press.

Dehaene, S., Changeux, J.-P. (2011). Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing. *Neuron*, 70(2), 200-227. doi:10.1016/j.neuron.2011.03.018

Dehaene, S., Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition*, 79(1-2), 1-37. doi:10.1016/s0010-0277(00)00123-2

Faure, P., Korn, H. (2001). Is there chaos in the brain? I. Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. Series III, Sciences de la Vie*, 324(9), 773-793. doi:10.1016/s0764-4469(01)01377-4

Faymonville, M.-E., Pantke, K.-H., Berré, J., Sadzot, B., Ferring, M., De Tiège, X., Mavrouidakis, N., Van Bogaert, P., Lambermont, B., Damas, P., Franck, G., Lamy, M., Luxen, A., Moonen, G., Goldman, S., Maquet, P., Laureys, S. (2004). Zerebrale Funktionen bei hirngeschädigten Patienten. *Anaesthetist*, 53(12), 1195-1202. doi:10.1007/s00101-004-0747-4

Formisano, R., D'Ippolito, M., Risetti, M., Riccio, A., Caravasso, C. F., Catani, S., Rizza, F., Forcina, A., Buzzi, M. G. (2011). Vegetative state, minimally conscious state, akinetic mutism and Parkinsonism as a continuum of recovery from disorders of consciousness: an exploratory and preliminary study. *Functional Neurology*, 26(1), 15-24.

Giacino, J. T. (2004). The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation*, 19(4), 293-298. doi:10.3233/NRE-2004-19405

Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., Kelly, J. P., Rosenberg, J. H., Whyte, J., Zafonte, R. D., Zasler, N. D. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58(3), 349-353. doi:10.1212/wnl.58.3.349

Giacino, J. T., Fins, J. J., Laureys, S., Schiff, N. D. (2014). Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Reviews Neurology*, 10(2), 99-114. doi:10.1038/nrneurol.2013.279

Giacino, J. T., Kalmar, K., Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(12), 2020-2029. doi:10.1016/j.apmr.2004.02.033

Giacino, J. T., Kezmarsky, M. A., DeLuca, J., Cicerone, K. D. (1991). Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 72(11), 897-901. doi:10.1016/0003-9993(91)90008-7

Golkowski, D., Merz, K., Mlynarcik, C., Kiel, T., Schorr, B., Lopez-Rolon, A., Lukas, M., Jordan, D., Bender, A., Ilg, R. (2017). Simultaneous EEG–PET–fMRI measurements in disorders of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis. *Journal of Neurology*, 264(9), 1986-1995. doi:10.1007/s00415-017-8591-z

Gosseries, O., Schnakers, C., Ledoux, D., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Demertzi, A., Noirhomme, Q., Lehembre, R., Damas, P., Goldman, S., Peeters, E., Moonen, G., Laureys, S. (2011). Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Functional neurology*, 26(1), 25-30.

Hagemann, D. (1999). *Das Elektroencephalogramm (EEG) und seine quantitative Analyse*, In: *Tonische Asymmetrien corticaler Aktiviertheit und affektive Dispositionen: eine empirische Untersuchung latenter State-und Traitvariablen*, Hagemann, D. (Ed.), 19-63. Berlin: Logos Verlag.

Hubbard, J. I., Llinás, R., Quastel, D. M. J. (1969). *Electrophysiological analysis of synaptic transmission. Monographs of the physiological society*. London: Edward Arnold Ltd.

Hyder, F., Fulbright, R. K., Shulman, R. G., Rothman, D. L. (2013). Glutamatergic Function in the Resting Awake Human Brain is Supported by Uniformly High Oxidative Energy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(3), 339-347. doi:10.1038/jcbfm.2012.207

James, W. (1894). The physical basis of emotion. *Psychological review*, 1, 516-529.

Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.

Jennett, B. (2005). Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. *Progress in Brain Research*, 150, 537-543. doi:10.1016/S0079-6123(05)50037-2

Jennett, B., Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name. *The Lancet*, 299(7753), 734-737. doi:10.1016/s0140-6736(72)90242-5

Jordan, D. (2010). *Signalanalysemethoden für das EEG-Narkosemonitoring*. Düsseldorf: VDI-Verlag.

Jordan, D., Ilg, R., Riedl, V., Schorer, A., Grimberg, S., Neufang, S., Omerovic, A., Berger, S., Untergehrer, G., Preibisch, C., Schulz, E., Schuster, T., Schröter, M., Spoomaker, V., Zimmer, C., Hemmer, B., Wohlschläger, A., Kochs, E. F., Schneider, G. (2013). Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top–down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology*, 119(5), 1031-1042. doi:10.1097/ALN.0b013e3182a7ca92

Jordan, D., Steiner, M., Kochs, E. F., Schneider, G. (2010). A program for computing the prediction probability and the related receiver operating characteristic graph. *Anesthesia & Analgesia*, 111(6), 1416-1421. doi:10.1213/ANE.0b013e3181fb919e

Jordan, D., Stockmanns, G., Kochs, E. F., Pilge, S., Schneider, G. (2008). Electroencephalographic order pattern analysis for the separation of consciousness and unconsciousness: an analysis of approximate entropy, permutation entropy, recurrence rate, and phase coupling of order recurrence plots. *Anesthesiology*, 109(6), 1014-1022. doi:10.1097/ALN.0b013e31818d6c55

Kaisti, K. K., Langsjo, J. W., Aalto, S., Oikonen, V., Sipila, H., Teras, M., Hinkka, S., Metsahonkala, L., Scheinin, H. (2003). Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*, 99(3), 603-613. doi:10.1097/00000542-200309000-00015

King, J.-R., Sitt, J. D., Faugeras, F., Rohaut, B., El Karoui, I., Cohen, L., Naccache, L., Dehaene, S. (2013). Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Current Biology*, 23(19), 1914-1919. doi:10.1016/j.cub.2013.07.075

Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 3-6.

Korn, H., Faure, P. (2003). Is there chaos in the brain? II. Experimental evidence and related models. *Comptes rendus biologies*, 326(9), 787-840. doi:10.1016/j.crv.2003.09.011

Ku, S.-W., Lee, U., Noh, G.-J., Jun, I.-G., Mashour, G. A. (2011). Preferential inhibition of frontal-to-parietal feedback connectivity is a neurophysiologic correlate of general anesthesia in surgical patients. *PLoS One*, 6(10), e25155. doi:10.1371/journal.pone.0025155

Laureys, S., Celesia, G. G., Cohadon, F., Lavrijsen, J., Leon-Carrion, J., Sannita, W. G., Sazbon, L., Schmutzhard, E., von Wild, K. R., Zeman, A., Dolce, G., the European Task Force on Disorders of Consciousness (2010). Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine*, 8, 68. doi:10.1186/1741-7015-8-68

Laureys, S., Owen, A. M., Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *The Lancet. Neurology*, 3(9), 537-546. doi:10.1016/S1474-4422(04)00852-X

Laureys, S., Schiff, N. D. (2012). Coma and consciousness: paradigms (re) framed by neuroimaging. *Neuroimage*, 61(2), 478-491. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.041

Lee, U., Ku, S., Noh, G., Baek, S., Choi, B., Mashour, G. A. (2013). Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology*, 118(6), 1264-1275. doi:10.1097/ALN.0b013e31829103f5

Lehembre, R., Gosseries, O., Lugo, Z., Jedidi, Z., Chatelle, C., Sadzot, B., Laureys, S., Noirhomme, Q. (2012a). Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients. *Archives Italiennes de Biologie*, 150(2-3), 122-139. doi:10.4449/aib.v150i2.1374

Lehembre, R., Bruno, M.-A., Vanhauzenhuysse, A., Chatelle, C., Cologan, V., Leclercq, Y., Soddu, A., Macq, B., Laureys, S., Noirhomme, Q. (2012b). Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Functional Neurology*, 27(1), 41-47.

Li, C.-L., Jasper, H. (1953). Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat. *The Journal of physiology*, 121(1), 117-140. doi:10.1113/jphysiol.1953.sp004935

Liu, X., Li, J., Gao, J., Zhou, Z., Meng, F., Pan, G., Luo, B. (2017). Association of medial prefrontal cortex connectivity with consciousness level and its outcome in patients with acquired brain injury. *Journal of Clinical Neuroscience*, 42, 160-166. doi:10.1016/j.jocn.2017.04.015

Maandag, N. J. G., Coman, D., Sanganahalli, B. G., Herman, P., Smith, A. J., Blumenfeld, H., Shulman, R. G., Hyder, F. (2007). Energetics of neuronal signaling and fMRI activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(51), 20546-20551. doi:10.1073/pnas.0709515104

Majerus, S., Gill-Thwaites, H., Andrews, K., Laureys, S. (2005). Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Progress in Brain Research*, 150, 397-413. doi:10.1016/S0079-6123(05)50028-1

Maurer-Karattup, P. (2008). *Coma Recovery Scale-Revidierte Version, Deutsche Version, Manual für Erhebung und Auswertung*. SRH Fachkrankenhaus Neresheim.

Monti, M. M., Laureys, S., Owen, A. M. (2010a). The vegetative state. *British Medical Journal*, 341, c3765. doi:10.1136/bmj.c3765

Monti, M. M., Vanhauzenhuysse, A., Coleman, M. R., Boly, M., Pickard, J. D., Tshibanda, L., Owen, A. M., Laureys, S. (2010b). Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *New England Journal of Medicine*, 362(7), 579-589. doi:10.1056/NEJMoa0905370

Multi-Society Task Force on PVS (1994). Medical Aspects of the Persistent Vegetative State. *New England Journal of Medicine*, 330(21), 1499-1508. doi:10.1056/nejm199405263302107

Neyman, J. (1937). Outline of a Theory of Statistical Estimation Based on the Classical Theory of Probability. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 236(767), 333-380. doi:10.1098/rsta.1937.0005

Owen, A. M., Coleman, M. R., Boly, M., Davis, M. H., Laureys, S., Pickard, J. D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 313(5792), 1402. doi:10.1126/science.1130197

Posner, J. B., Saper, C. B., Schiff, N., Plum, F. (2007). *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. Fourth Edition*. Oxford: Oxford University Press.

Ranft, A., Golkowski, D., Kiel, T., Riedl, V., Kohl, P., Rohrer, G., Pientka, J., Berger, S., Thul, A., Maurer, M., Preibisch, C., Zimmer, C., Mashour, G. A., Kochs, E. F., Jordan, D., Ilg, R. (2016). Neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness identified by simultaneous functional magnetic resonance imaging and electroencephalography. *Anesthesiology*, 125(5), 861-872. doi:10.1097/ALN.0000000000001322

Rényi, A. (1961). On Measures of Entropy and Information. *Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume 1: Contributions to the Theory of Statistics*, 547-561. Berkeley, California: University of California Press.

Online verfügbar unter: <https://projecteuclid.org/euclid.bsmsp/1200512181>, zuletzt geprüft am 20.02.2021

Sanei, S., Chambers, J. A. (2007). *EEG signal processing*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Ltd.

Schiff, N. D., Ribary, U., Moreno, D. R., Beattie, B., Kronberg, E., Blasberg, R., Giacino, J., McCagg, C., Fins, J. J., Llinás, R., Plum, F. (2002). Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain*, 125(6), 1210-1234. doi:10.1093/brain/awf131

Schnakers, C. (2012). Clinical assessment of patients with disorders of consciousness. *Archives Italiennes de Biologie*, 150(2-3), 36-43. doi:10.4449/aib.v150i2.1371

Schnakers, C., Ledoux, D., Majerus, S., Damas, P., Damas, F., Lambermont, B., Lamy, M., Boly, M., Vanhauzenhuysse, A., Moonen, G., Laureys, S. (2008a). Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain Injury*, 22(12), 926-931. doi:10.1080/02699050802530565

Schnakers, C., Majerus, S., Giacino, J., Vanhauzenhuysse, A., Bruno, M.-A., Boly, M., Moonen, G., Damas, P., Lambermont, B., Lamy, M., Damas, F., Ventura, M., Laureys, S. (2008b). A french validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury*, 22(10), 786-792. doi:1080/02699050802403557

Schnakers, C., Vanhauzenhuysse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., Moonen, G., Laureys, S. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology*, 9, 35. doi:10.1186/1471-2377-9-35

Shannon, C. E. (1948). A mathematical theory of communication. *The Bell system technical journal*, 27(3), 379-423. doi:10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x

Sitt, J. D., King, J.-R., El Karoui, I., Rohaut, B., Faugeras, F., Gramfort, A., Cohen, L., Sigman, M., Dehaene, S., Naccache, L. (2014). Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain*, 137(Pt 8), 2258-2270. doi:10.1093/brain/awu141

Smith, W. D., Dutton, R. C., Smith, N. T. (1996). A measure of association for assessing prediction accuracy that is a generalization of non-parametric ROC area. *Statistics in Medicine*, 15(11), 1199-1215. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19960615)15:11<1199::AID-SIM218>3.0.CO;2-Y

Staniek, M., Lehnertz, K. (2008). Symbolic transfer entropy. *Physical Review Letters*, 100(15), 158101. doi:10.1103/PhysRevLett.100.158101

Stender, J., Gosseries, O., Bruno, M.-A., Charland-Verville, V., Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Chatelle, C., Thonnard, M., Thibaut, A., Heine, L., Soddu, A., Boly, M., Schnakers, C., Gjedde, A., Laureys, S. (2014a). Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *The Lancet*, 384(9942), 514-522. doi:10.1016/S0140-6736(14)60042-8

Stender, J., Kupers, R., Rodell, A., Thibaut, A., Chatelle, C., Bruno, M.-A., Gejl, M., Bernard, C., Hustinx, R., Laureys, S., Gjedde, A. (2014b). Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(1), 58-65. doi:10.1038/jcbfm.2014.169

Stender, J., Mortensen, K. N., Thibaut, A., Darkner, S., Laureys, S., Gjedde, A., Kupers, R. (2016). The minimal energetic requirement of sustained awareness after brain injury. *Current Biology*, 26(11), 1494-1499. doi:10.1016/j.cub.2016.04.024

Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Science Review*, 2(2), 1-11.

Thakor, N. V., Tong, S. (2004). Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 6, 453-495. doi:10.1146/annurev.bioeng.5.040202.121601

Thul, A., Lechinger, J., Donis, J., Michitsch, G., Pichler, G., Kochs, E. F., Jordan, D., Ilg, R., Schabus, M. (2016). EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1419-1427. doi:10.1016/j.clinph.2015.07.039

Tononi, G., Laureys, S. (2009). *The neurology of consciousness: an overview*. In: *The neurology of consciousness: Cognitive neuroscience and neuropathology*, Laureys, S., Gosseries, O., Tononi, G. (Eds.), 375-412. London: Academic Press.

von Wild, K., Laureys, S., Gerstenbrand, F., Dolce, G., Onose, G. (2012). The vegetative state-a syndrome in search of a name. *Journal of Medicine and Life*, 5(1), 3-15.

Wilhelm, W., Bruhn, J., Kreuer, S. (2006) *Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Working Party of the Royal College of Physicians (2003). The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clinical Medicine (London)*, 3(3), 249-254. doi:10.7861/clinmedicine.3-3-249

Zschocke, S., Hansen, H.-C. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie*. 3. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

## **Anhang**

Anhang 1:	Elektrodenposition 64-Kanal-Haube.....	71
Anhang 2:	Ergebnisformular Coma Recovery Scale-Revised .....	72
Anhang 3:	Verwendete Geräte zur Erhebung der Coma Recovery Scale-Revised .....	73
Anhang 4:	Punkteverteilung der Coma Recovery Scale-Revised Erhebung der 20 Probanden .....	73
Anhang 5.1:	Relative Frequenzbandleistungen verschiedener Hirnregionen – Kontrollen versus DOC-Patienten .....	74
Anhang 5.2:	Relative Frequenzbandleistungen verschiedener Hirnregionen – Kontrollen versus MCS-Patienten .....	75
Anhang 5.3:	Relative Frequenzbandleistungen verschiedener Hirnregionen – Kontrollen versus UWS/VS-Patienten .....	76
Anhang 5.4:	Relative Frequenzbandleistungen verschiedener Hirnregionen – MCS- versus UWS/VS-Patienten .....	77
Anhang 6.1:	Ergebnisse der Gesamtanalyse – Kontrollen versus DOC-Patienten, MCS- versus UWS/VS-Patienten .....	78
Anhang 6.2:	Ergebnisse der Gesamtanalyse – Kontrollen versus MCS-Patienten, Kontrollen versus UWS/VS-Patienten .....	79

## Anhang 1: Elektrodenposition 64-Kanal-Haube



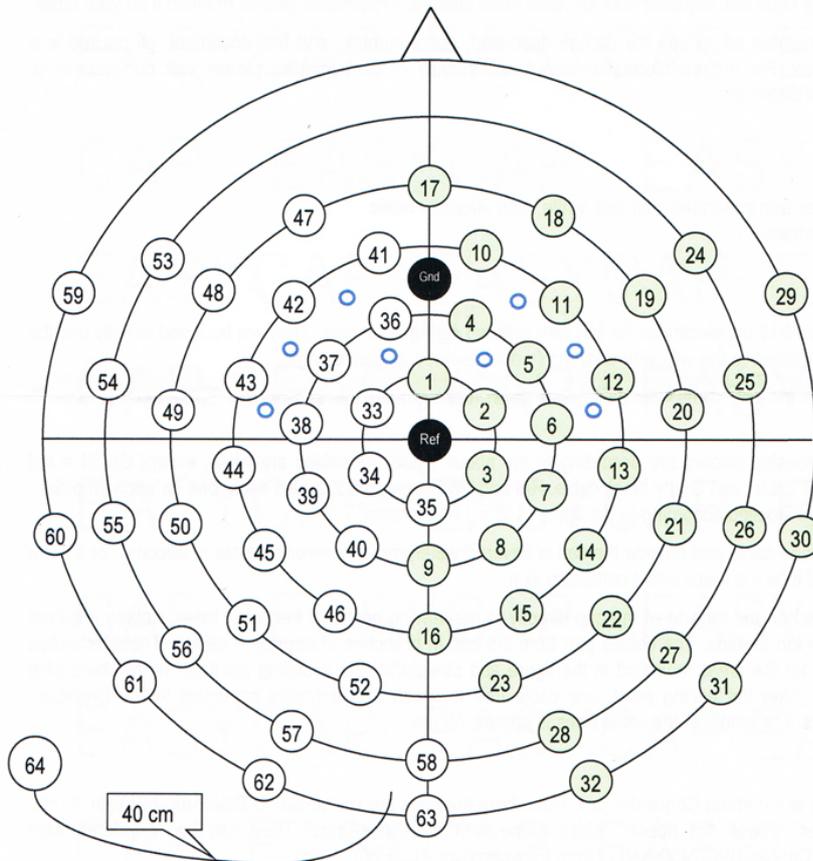
EASYCAP GmbH  
Steingrabenstrasse 14  
DE-82211 Herrsching  
Germany  
Delivery Address: Am Anger 5, DE-82237 Woerthsee-Ettersschlag

Tel +49 (0) 8153 88702-00  
Fax +49 (0) 8153 88702-10  
www.easycap.de  
info@easycap.de

### 64 Ch- BrainCap-MR3 on Infracerebral Cap with equidistant 64Ch Montage No. 43

With Electrode Positions down to 20% below area of 10-20-System for Source Analysis, Epilepsy Diagnosis, LongTerm- and Sleep-EEG

Cat-No. BR3-64-M43-# (please replace "#" by cap size)



**Note:**

The positions on the central anterior-posterior line are equivalent to 10%-positions (e.g. Ref = Cz, 17 = Fpz, 58 = Inion, etc.)

Y:\DIR\_SRV-DAT\EASY\braincap 3\BR3-64-M43\BR3-64Ch-M43-IZ.doc

**Anhang 2: Ergebnisformular Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Maurer-Karattup, 2008)**

<b>JFK Coma Recovery Scale – Revidierte Version</b> <small>©2004</small>																	
<b>Ergebnisformular</b>																	
<b>Dieses Formular sollte nur zusammen mit dem <i>CRS-R Manual für Erhebung und Auswertung</i> verwendet werden, das Richtlinien für die standardisierte Anwendung der Skala definiert</b>																	
<b>Patient:</b>					<b>Diagnose:</b>					<b>Ätiologie:</b>							
<b>Datum der Erkrankung:</b>					<b>Datum der Aufnahme in Einrichtung:</b>												
<b>Datum</b>																	
<b>Woche</b>		<b>Aufn.</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
<b>AUDITIVE FUNKTIONEN</b>																	
4	Bewegung konstant auf Aufforderung*																
3	Reproduzierbare Bewegung auf Aufforderung*																
2	Orientierungsreaktion auf Geräusche																
1	Schreckreaktion auf Geräusche																
0	Keine																
<b>VISUELLE FUNKTIONEN</b>																	
5	Objekterkennung*																
4	Objektlokalisierung: Bewegung zum Objekt*																
3	Blickfolgebewegung*																
2	Fixieren*																
1	Visuelle Schreckreaktion																
0	Keine																
<b>MOTORISCHE FUNKTIONEN</b>																	
6	Funktioneller Objektgebrauch+																
5	Automatisierte motorische Reaktion*																
4	Objektmanipulation*																
3	Bewegung zum Schmerzreiz*																
2	Bewegung weg vom Schmerzreiz																
1	Pathologisches Muster																
0	Keine/schlaff																
<b>OROMOTORISCHE / VERBALE FUNKTIONEN</b>																	
3	Verständliche Verbalisation*																
2	Vokalisation / Orale Bewegung																
1	Orale Reflexe																
0	Keine																
<b>KOMMUNIKATIONSSKALA</b>																	
2	Funktionell: korrekt+																
1	Nicht-funktionell: intentional*																
0	Keine																
<b>AROUSALSKALA</b>																	
3	Aufmerksamkeit																
2	Augenöffnen ohne Stimulation																
1	Augenöffnen mit Stimulation																
0	nicht erweckbar																
<b>SUMMENSORE</b>																	

+: bedeutet Ende MCS  
 \*: bedeutet MCS

**Anhang 3: Verwendete Geräte zur Erhebung der Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)**



**Anhang 4: Punkteverteilung der Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) Erhebung der 20 Probanden**

Pat	Tag1	Tag2	Tag3	AUDITIV	VISUELL	MOTOR	OROMOT	KOMM	AROUS
P1		6		x/1/x	x/0/x	x/2/x	x/1/x	x/0/x	x/2/x
P2		5		x/1/x	x/0/x	x/2/x	x/1/x	x/0/x	x/1/x
P3	13	9		4/1/x	3/3/x	2/2/x	1/1/x	0/0/x	3/2/x
P4	3	3		1/1/x	0/0/x	0/0/x	1/1/x	0/0/x	1/1/x
P5	14	13		4/3/x	3/3/x	2/2/x	2/2/x	2/2/x	1/1/x
P6	4	5		0/0/x	2/2/x	0/0/x	1/1/x	0/0/x	1/2/x
P7	6	5	5	1/1/1	1/1/1	1/1/1	1/1/1	0/0/0	2/1/1
P8	5	5	2	1/1/0	1/1/0	2/2/2	0/0/0	0/0/0	1/1/0
P9	3	3	3	0/0/0	0/0/0	2/2/2	0/0/0	0/0/0	1/1/1
P10	8	8	6	0/0/0	1/1/1	2/2/2	3/3/1	0/0/0	2/2/2
P11	5	9	8	0/1/1	1/3/2	2/2/2	1/1/1	0/0/0	1/2/2
P12	3	5	3	0/0/0	0/0/0	2/2/2	1/1/1	0/0/0	0/2/0
P13	8	8	8	2/2/2	1/1/1	2/2/2	1/1/1	0/0/0	2/2/2
P14	3	4		0/0/x	0/0/x	2/2/x	1/1/x	0/0/x	0/1/x
P15	9	9	8	1/1/1	3/3/3	2/2/2	1/1/1	0/0/0	2/2/1
P16	7	6	6	1/1/0	1/1/1	2/2/2	1/1/1	0/0/0	2/1/2
P17	5	5		1/1/x	0/0/x	2/2/x	1/1/x	0/0/x	1/1/x
P18	5	5	6	0/0/0	0/0/1	2/2/2	1/1/1	0/0/0	2/2/2
P19	1	2	1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/1/0
P20	1	5	5	0/1/1	0/0/1	0/0/0	1/2/1	0/0/0	0/2/2

Anmerkungen: P1–P20: Patient 1–20

Tag1,2,3: Gesamtpunkte der CRS-Erhebung am Vortag/Messtag/Folgetag

Einzelpunkte innerhalb der Items durch / getrennt, x = keine Messung erfolgt

AUDITIV = Auditive Funktionen, VISUELL = Visuelle Funktionen, MOTOR = Motorische Funktionen, OROMOT = Oromotorische/Verbale Funktionen, KOMM = Kommunikationsskala, AROUS = Arousskala

### Anhang 5.1: Relative Frequenzbandleistungen (Prel) verschiedener Hirnregionen – Kontrollen versus disorders of consciousness (DOC)-Patienten

Kontrollen-DOC		
indicator	AUC	CI
Prel delta gesamt	0,06	0,00–0,23
Prel delta frontal	0,06	0,00–0,22
Prel delta zentral	0,08	0,00–0,27
Prel delta temporal links	0,07	0,00–0,24
Prel delta temporal rechts	0,17	0,00–0,43
Prel delta parietal	0,08	0,00–0,27
Prel delta okzipital	0,07	0,00–0,26
Prel theta gesamt	0,53	0,21–0,84
Prel theta frontal	0,63	0,30–0,92
Prel theta zentral	0,42	0,12–0,74
Prel theta temporal links	0,60	0,28–0,90
Prel theta temporal rechts	0,60	0,28–0,89
Prel theta parietal	0,43	0,13–0,76
Prel theta okzipital	0,51	0,19–0,82
Prel alpha gesamt	0,98	0,90–1,00
Prel alpha frontal	0,99	0,92–1,00
Prel alpha zentral	0,98	0,89–1,00
Prel alpha temporal links	0,98	0,87–1,00
Prel alpha temporal rechts	0,97	0,86–1,00
Prel alpha parietal	0,98	0,88–1,00
Prel alpha okzipital	0,96	0,81–1,00
Prel beta gesamt	0,83	0,54–1,00
Prel beta frontal	0,83	0,54–1,00
Prel beta zentral	0,82	0,52–1,00
Prel beta temporal links	0,83	0,56–1,00
Prel beta temporal rechts	0,64	0,30–0,92
Prel beta parietal	0,86	0,59–1,00
Prel beta okzipital	0,77	0,48–0,98
Prel gamma gesamt	0,73	0,40–0,98
Prel gamma frontal	0,69	0,36–0,95
Prel gamma zentral	0,77	0,46–0,99
Prel gamma temporal links	0,69	0,36–0,96
Prel gamma temporal rechts	0,52	0,20–0,84
Prel gamma parietal	0,75	0,44–0,99
Prel gamma okzipital	0,71	0,40–0,96

Anmerkungen: AUC = area under the curve, CI = Konfidenzintervall

## Anhang 5.2: Relative Frequenzbandleistungen (Prel) verschiedener Hirnregionen – Kontrollen versus minimally conscious state (MCS)-Patienten

Kontrollen-MCS		
indicator	AUC	CI
Prel delta gesamt	0,03	0,00–0,15
Prel delta frontal	0,02	0,00–0,13
Prel delta zentral	0,05	0,00–0,19
Prel delta temporal links	0,05	0,00–0,20
Prel delta temporal rechts	0,10	0,00–0,31
Prel delta parietal	0,05	0,00–0,19
Prel delta okzipital	0,04	0,00–0,20
Prel theta gesamt	0,57	0,25–0,88
Prel theta frontal	0,64	0,31–0,93
Prel theta zentral	0,42	0,13–0,76
Prel theta temporal links	0,65	0,33–0,93
Prel theta temporal rechts	0,64	0,33–0,93
Prel theta parietal	0,47	0,17–0,80
Prel theta okzipital	0,56	0,25–0,88
Prel alpha gesamt	0,99	0,91–1,00
Prel alpha frontal	0,99	0,91–1,00
Prel alpha zentral	0,99	0,90–1,00
Prel alpha temporal links	0,97	0,87–1,00
Prel alpha temporal rechts	0,97	0,86–1,00
Prel alpha parietal	0,98	0,89–1,00
Prel alpha okzipital	0,97	0,86–1,00
Prel beta gesamt	0,95	0,79–1,00
Prel beta frontal	0,98	0,87–1,00
Prel beta zentral	0,93	0,76–1,00
Prel beta temporal links	0,87	0,64–1,00
Prel beta temporal rechts	0,71	0,40–0,95
Prel beta parietal	0,96	0,83–1,00
Prel beta okzipital	0,81	0,54–0,99
Prel gamma gesamt	0,76	0,45–0,97
Prel gamma frontal	0,73	0,42–0,97
Prel gamma zentral	0,80	0,51–1,00
Prel gamma temporal links	0,65	0,31–0,93
Prel gamma temporal rechts	0,52	0,19–0,84
Prel gamma parietal	0,80	0,52–0,99
Prel gamma okzipital	0,71	0,40–0,95

Anmerkungen: AUC = area under the curve, CI = Konfidenzintervall

**Anhang 5.3: Relative Frequenzbandleistungen (Prel) verschiedener Hirnregionen – Kontrollen versus unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state (UWS/VS)-Patienten**

Kontrollen-UWS/VS		
indicator	AUC	CI
Prel delta gesamt	0,07	0,00–0,26
Prel delta frontal	0,08	0,00–0,26
Prel delta zentral	0,09	0,00–0,30
Prel delta temporal links	0,07	0,00–0,25
Prel delta temporal rechts	0,20	0,01–0,48
Prel delta parietal	0,10	0,00–0,31
Prel delta okzipital	0,08	0,00–0,28
Prel theta gesamt	0,51	0,19–0,82
Prel theta frontal	0,62	0,29–0,91
Prel theta zentral	0,43	0,12–0,75
Prel theta temporal links	0,58	0,26–0,88
Prel theta temporal rechts	0,58	0,26–0,88
Prel theta parietal	0,42	0,11–0,74
Prel theta okzipital	0,48	0,17–0,80
Prel alpha gesamt	0,98	0,89–1,00
Prel alpha frontal	0,99	0,92–1,00
Prel alpha zentral	0,98	0,89–1,00
Prel alpha temporal links	0,98	0,88–1,00
Prel alpha temporal rechts	0,97	0,86–1,00
Prel alpha parietal	0,98	0,87–1,00
Prel alpha okzipital	0,95	0,79–1,00
Prel beta gesamt	0,77	0,47–0,99
Prel beta frontal	0,77	0,46–1,00
Prel beta zentral	0,77	0,45–1,00
Prel beta temporal links	0,81	0,53–1,00
Prel beta temporal rechts	0,61	0,27–0,91
Prel beta parietal	0,81	0,52–1,00
Prel beta okzipital	0,76	0,46–0,97
Prel gamma gesamt	0,71	0,40–0,97
Prel gamma frontal	0,67	0,35–0,95
Prel gamma zentral	0,75	0,44–0,99
Prel gamma temporal links	0,70	0,38–0,98
Prel gamma temporal rechts	0,52	0,21–0,84
Prel gamma parietal	0,72	0,41–0,98
Prel gamma okzipital	0,70	0,40–0,95

Anmerkungen: AUC = area under the curve, CI = Konfidenzintervall

**Anhang 5.4: Relative Frequenzbandleistungen (Prel) verschiedener Hirnregionen – Minimally conscious state (MCS)- versus unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state (UWS/VS)-Patienten**

indicator	MCS-UWS/VS	
	AUC	CI
Prel delta gesamt	0,62	0,31–0,90
Prel delta frontal	0,63	0,31–0,90
Prel delta zentral	0,61	0,30–0,89
Prel delta temporal links	0,59	0,28–0,88
Prel delta temporal rechts	0,63	0,32–0,91
Prel delta parietal	0,62	0,32–0,91
Prel delta okzipital	0,53	0,22–0,84
Prel theta gesamt	0,48	0,16–0,78
Prel theta frontal	0,50	0,18–0,80
Prel theta zentral	0,52	0,19–0,81
Prel theta temporal links	0,47	0,16–0,78
Prel theta temporal rechts	0,49	0,16–0,79
Prel theta parietal	0,46	0,15–0,77
Prel theta okzipital	0,46	0,15–0,77
Prel alpha gesamt	0,54	0,22–0,84
Prel alpha frontal	0,46	0,14–0,76
Prel alpha zentral	0,53	0,21–0,82
Prel alpha temporal links	0,49	0,18–0,80
Prel alpha temporal rechts	0,49	0,16–0,79
Prel alpha parietal	0,58	0,26–0,87
Prel alpha okzipital	0,60	0,28–0,88
Prel beta gesamt	0,45	0,13–0,77
Prel beta frontal	0,43	0,13–0,75
Prel beta zentral	0,47	0,15–0,78
Prel beta temporal links	0,44	0,15–0,75
Prel beta temporal rechts	0,43	0,14–0,75
Prel beta parietal	0,43	0,12–0,75
Prel beta okzipital	0,51	0,19–0,82
Prel gamma gesamt	0,48	0,17–0,79
Prel gamma frontal	0,46	0,16–0,77
Prel gamma zentral	0,45	0,16–0,76
Prel gamma temporal links	0,43	0,14–0,76
Prel gamma temporal rechts	0,49	0,19–0,80
Prel gamma parietal	0,45	0,15–0,76
Prel gamma okzipital	0,52	0,22–0,84

Anmerkungen: AUC = area under the curve, CI = Konfidenzintervall

**Anhang 6.1: Ergebnisse der Gesamtanalyse – Kontrollen versus disorders of consciousness (DOC)-Patienten, Minimally conscious state (MCS)- versus unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state (UWS/VS)-Patienten**

indicator	Kontrollen-DOC		MCS-UWS/VS	
	AUC	CI	AUC	CI
<b>Prel delta gesamt</b>	0,06	0,00–0,23	0,62	0,31–0,90
<b>Prel theta gesamt</b>	0,53	0,21–0,84	0,48	0,16–0,78
<b>Prel alpha gesamt</b>	0,98	0,90–1,00	0,54	0,22–0,84
<b>Prel beta gesamt</b>	0,83	0,54–1,00	0,45	0,13–0,77
<b>Prel gamma gesamt</b>	0,73	0,40–0,98	0,48	0,17–0,79
<b>PeEn gesamt</b>	0,87	0,62–1,00	0,49	0,25–0,73
<b>PeEn frontal</b>	0,89	0,64–1,00	0,46	0,22–0,71
<b>PeEn zentral</b>	0,87	0,63–1,00	0,48	0,23–0,72
<b>PeEn temporal links</b>	0,81	0,54–1,00	0,53	0,29–0,77
<b>PeEn temporal rechts</b>	0,88	0,63–1,00	0,58	0,33–0,82
<b>PeEn parietal</b>	0,86	0,62–1,00	0,46	0,23–0,71
<b>PeEn okzipital</b>	0,81	0,53–1,00	0,52	0,27–0,76
<b>STEn fronto-parietal</b>	0,89	0,67–1,00	0,47	0,16–0,79
<b>STEn fronto-temporal</b>	0,72	0,42–0,95	0,41	0,12–0,72
<b>STEn bitemporal</b>	0,64	0,33–0,91	0,44	0,14–0,76
<b>STEn temporal-okzipital</b>	0,74	0,44–0,96	0,48	0,18–0,80
<b>STEn fronto-okzipital</b>	0,85	0,61–1,00	0,48	0,18–0,80
<b>STEn parietal-okzipital</b>	0,59	0,28–0,88	0,43	0,15–0,76
<b>STEn parietal-temporal</b>	0,76	0,47–0,98	0,40	0,10–0,74

Anmerkungen: AUC = area under the curve, CI = Konfidenzintervall, PeEn = Permutationsentropie, Prel = Relative Frequenzbandleistung, STEn = Symbolische Transferentropie

**Anhang 6.2: Ergebnisse der Gesamtanalyse – Kontrollen versus minimally conscious state (MCS)-Patienten, Kontrollen versus unresponsive wakefulness syndrome/vegetative state (UWS/VS)-Patienten**

indicator	Kontrollen-MCS		Kontrollen-UWS/VS	
	AUC	CI	AUC	CI
<b>Prel delta gesamt</b>	0,03	0,00–0,15	0,07	0,00–0,26
<b>Prel theta gesamt</b>	0,57	0,25–0,88	0,51	0,19–0,82
<b>Prel alpha gesamt</b>	0,99	0,91–1,00	0,98	0,89–1,00
<b>Prel beta gesamt</b>	0,95	0,79–1,00	0,77	0,47–0,99
<b>Prel gamma gesamt</b>	0,76	0,45–0,97	0,71	0,40–0,97
<b>PeEn gesamt</b>	0,90	0,66–1,00	0,86	0,60–1,00
<b>PeEn frontal</b>	0,93	0,72–1,00	0,87	0,61–1,00
<b>PeEn zentral</b>	0,88	0,63–1,00	0,87	0,63–1,00
<b>PeEn temporal links</b>	0,82	0,54–1,00	0,81	0,53–1,00
<b>PeEn temporal rechts</b>	0,90	0,66–1,00	0,87	0,62–1,00
<b>PeEn parietal</b>	0,91	0,68–1,00	0,84	0,58–1,00
<b>PeEn okzipital</b>	0,82	0,54–1,00	0,81	0,53–1,00
<b>STEn fronto-parietal</b>	0,90	0,69–1,00	0,89	0,67–1,00
<b>STEn fronto-temporal</b>	0,76	0,47–0,97	0,71	0,41–0,95
<b>STEn bitemporal</b>	0,70	0,40–0,94	0,62	0,30–0,90
<b>STEn temporal-okzipital</b>	0,75	0,45–0,96	0,74	0,44–0,96
<b>STEn fronto-okzipital</b>	0,87	0,63–1,00	0,84	0,58–1,00
<b>STEn parietal-okzipital</b>	0,64	0,31–0,90	0,58	0,26–0,86
<b>STEn parietal-temporal</b>	0,76	0,47–0,98	0,76	0,47–0,97

Anmerkungen: AUC = area under the curve, CI = Konfidenzintervall, PeEn = Permutationsentropie, Prel = Relative Frequenzbandleistung, STEn = Symbolische Transferentropie

### **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt insbesondere Herrn Prof. Dr. Ilg für die Überlassung des Themas und der hervorragenden Unterstützung während der gesamten Dissertation. Ebenso danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. Jordan, der mir im Verlauf dieser Arbeit mit vielfachen Anregungen zur Seite stand, für die ausgezeichnete Betreuung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Bender des Therapiezentrums Burgau für die rege und zuverlässige Zusammenarbeit bedanken. Mein Dank gilt zudem Herrn Dr. Golkowski, der mir durch vielfältige Unterstützung eine wertvolle Hilfe war, sowie allen beteiligten Mitarbeitern der Neurologischen Klinik, des Neuroimaging Centers und der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar sowie des Therapiezentrums Burgau. Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. Hemmer für die Ermöglichung dieser Arbeit in der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar.

Ich bedanke mich zudem herzlich bei allen teilnehmenden Probanden, durch die die Studie erst möglich wurde. Mein Dank gilt dabei insbesondere auch den Angehörigen, die mir in den Jahren der Verlaufsuntersuchung einen Einblick in den oft langwierigen und emotional belastenden Genesungsprozess ermöglichten.

Schließlich danke ich meinen Eltern und Geschwistern für ihre Geduld und liebevolle Unterstützung während des Studiums sowie der Arbeit an dieser Dissertation.