publiziert bei:	AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Register Nr.	080/006	Klasse:	S3

Neurologische Rehabilitation bei Koma und schwerer Bewusstseinsstörung im Erwachsenenalter

S3-Leitlinie
der

Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR)

Unter Mitwirkung von

Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)
AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
Bundesverband Schädel-Hirnpatienten in Not e.V.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) e. V. [*1]
Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e. V. (DGPRM)
Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaft (DGPTW) e. V.
Deutsche Musiktherapeutische Gesellschaft e.V. (DMtG)
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e. V. (dbs)
Deutscher Bundesverband für Logopädie e. V. (dbl)
Deutscher Verband Ergotherapie e. V. (DVE)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.
Fachgesellschaft Profession Pflege e. V.
Gesellschaft für Neuropsychologie e. V. (GNP)
Österreichische Gesellschaft für Neurorehabilitation (OeGNR)
Schweizerische Gesellschaft für Neurorehabilitation (SGNR)
ZNS – Hannelore Kohl Stiftung

[*1] Die Zustimmung der DGNC steht zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch aus


DGN
Deutsche Gesellschaft für Neurologie
AWMF
DGPTW
Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaft
PROFESSION PFLEGE
GNP
Gesellschaft für Neuropsychologie e.V.
DGNI
Deutsche Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin
AEM
Akademie für Ethik in der Medizin
ZNS
Zentrales Nerven System
Hannelore Kohl Stiftung
DGNC
D G N R
Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V.
SGNR.
SGNR / SSNR / SSRN
PHYSIO DEUTSCHLAND
DGIM
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
dbs
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie
egnr
Österreichische Gesellschaft für Neurorehabilitation
DEUTSCHE MUSIKTHERAPEUTISCHE GESELLSCHAFT
DGAI
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin
DVE
Deutscher Verband Ergotherapie
SCHÄDEL-HIRNPATIENTEN IN NOT e.V.
DGPRM
Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin
dbl
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Andreas Bender
Therapiezentrum Burgau
Kapuzinerstr. 34
89331 Burgau
a.bender@therapiezentrum-burgau.de

Herausgebende Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR)
Geschäftsstelle.
Hollerithstr. 14
D-53359 Rheinbach

Bitte wie folgt zitieren:

Andreas Bender, Susanne Blödt, Ulf Bodechtel, Bernd Eifert, Bernhard Elsner, Berend Feddersen, Susanne Freivogel, Bernd Frittrang, Bernd Hoffmann, Birthe Hucke, Volker Huge, Margret Hund-Georgiadis, Rüdiger Ilg, Qiumei Jiang-Siebert, Ralf J. Jox, Stefan Knecht, Petra Maurer-Karattup, Martina Lück, Silja Molle, Jens Nee, Armin Nentwig, Marcus Pohl, Eckhard Rickels, Ilona Rubi-Fessen, Christoph Stepan, Christian Storm, Thomas van de Weyer, Pia Wieteck & Friedemann Müller.
S3-LL Neurologische Rehabilitation bei Koma und schwerer Bewusstseinsstörung im Erwachsenenalter.
In: *DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROREHABILITATION E.V. (DGNR) (Hrsgb.), Leitlinien für die Neurorehabilitation.*
1. Auflage 2022 / 23.12.2022

Verfügbar unter: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-006.html
Zugriff am (Datum):

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport vom 22.12.2022

- Evidenztabellen vom 05.11.2022

Die Methodik der Leitlinienentwicklung ist ausführlich in einem begleitenden Leitlinienreport zusammengestellt. Auf eine ausführliche Darstellung der Methodik wird aus Gründen der Lesbarkeit und Übersichtlichkeit daher in diesem Leitliniendokument verzichtet. Für alle empfehlungsrelevanten Studien wurden nach einem einheitlichen Bewertungsschema Evidenztabellen erstellt, die im zusätzlichen Dokument „Evidenztabellen“ zusammengestellt sind.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlung 2.2.1: Erwachsene Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollten eine multiprofessionelle neurologische Rehabilitationsbehandlung erhalten (**B⇑**).

Empfehlung 2.2.2: Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte die Dauer einer multiprofessionellen neurologischen Rehabilitationsbehandlung berücksichtigen, dass teilweise ein langfristiges Potenzial (Monate bis Jahre nach dem Indexereignis) zur Überwindung einer schweren Bewusstseinsstörung bestehen kann. Neben einer ausreichend langen primären stationären neurologischen Rehabilitationsbehandlung sollten daher auch in chronischen Krankheitsphasen Rehabilitationsbehandlungen angeboten werden (**B⇑**).

Empfehlung 2.3.2: Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte ein Behandlungsversuch mit Amantadin in aufsteigender Dosierung bis 400 mg täglich peroral gemacht werden, um den Bewusstseinszustand zu verbessern (**B⇑**).

Empfehlung 2.4.1: Erwachsene Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollten eine Vertikalisierung, z.B. mittels Kipptisch, erhalten, um den Bewusstseinszustand zu verbessern (**B⇑**).

Empfehlung 2.5.1: Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte eine multisensorische Stimulation angewendet werden, um ihre Reaktivität auf die Umwelt zu verbessern. Dabei sollten insbesondere Stimuli mit hohem emotionalem bzw. autobiographischem Bezug verwendet werden (**B⇑**).

Empfehlung 2.5.2: Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollten auditive

Stimulation mit biographischem Bezug und Musiktherapie im Kontext einer interdisziplinären Rehabilitation angewendet werden, um den Bewusstseinszustand zu verbessern (**B⇑**).

Empfehlung 2.6.1: Bei erwachsenen Patient*innen im Syndrom des minimalen Bewusstseins (MCS) aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte eine anodale tDCS des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) mit einer Stromstärke von 2 mA und Stimulationsdauer von 20 min/Tag über mindestens 5 Tage angewandt werden, um den Bewusstseinszustand zu verbessern (**B⇑**).

Empfehlung 2.8.1: Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte grundsätzlich eine Steigerung des Bewusstseinsniveaus unter einer andauernden Nutzen-Risiko-Bewertung mit Blick auf das Wohlergehen der individuellen Patient*in angestrebt werden (**B⇑**).

Empfehlung 2.8.2: Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte der vorausverfügte oder mutmaßliche Patient*innenwille in Bezug auf bewusstseinssteigernde Behandlungsformen samt ihrer Alternativen sorgfältig und möglichst im Kontext eines begleiteten Gesprächsprozesses mit Angehörigen ermittelt werden, da er die Richtschnur für die stellvertretenden Entscheidungen darstellt (**B⇑**).

Inhaltsverzeichnis

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick *4*

1. Einleitung *7*

2. Empfehlungen *11*

2.1 Diagnostik *11*

2.2. Spezielle Rehabilitationsprogramme *15*

2.3 Medikamentöse Therapieverfahren *21*

2.4 Positionierungsverfahren *31*

2.5 Sensorische Stimulationsverfahren *34*

2.6 Stimulationsverfahren mit Strom oder Magnetismus *40*

2.7 Sonstige Interventionen zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes *59*

2.8 Ethische Aspekte *66*

2.9 Bemerkungen zur Kombination und zur zeitlichen Planung von therapeutischen Maßnahmen *73*

3. Wichtige Forschungsfragen *77*

4. Verwendete Abkürzungen *78*

5. Literaturverzeichnis *79*

1. Einleitung

Patient*innen mit einer schweren akuten Hirnschädigung, wie z.B. einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT), einer Hypoxisch-Ischämischen Enzephalopathie (HIE), einer Subarachnoidalblutung (SAB), einem schweren ischämischen Hirninfarkt oder einer schweren intrazerebralen Blutung (ICB) entwickeln häufig eine schwere Bewusstseinsstörung (Engl.: Disorders of Consciousness, DoC). Diese kann sich manifestieren als Koma, Syndrom reaktionsloser Wachheit (SRW) oder dem Syndrom des minimalen Bewusstseins (SMB; engl.: Minimally Conscious State, MCS) (zur Übersicht: (Giacino et al., 2002; Giacino et al., 2018; Kondziella et al., 2020). Eine relativ neue und sich derzeit noch dynamisch verändernde Diagnostik-Kategorie stellt die Kognitiv-Motorische-Dissoziation (Cognitive Motor Dissociation, CMD) dar (Schiff, 2015). Diese beschreibt Patient*innen, die trotz der sorgfältigsten klinischen Untersuchung keinen Hinweis auf eine Kontaktfähigkeit besitzen und somit als SRW klassifiziert werden müssten, bei denen sich aber dann in modernen technischen Untersuchungen zur Bewusstseinsüberprüfung, Hinweise auf eine erhaltene kognitive Verarbeitungsfähigkeit finden. Es gibt bisher noch keine allgemein akzeptierte Terminologie für diese Patient*innengruppe und neben CMD wird auch der Begriff „non-behaviorales MCS“ (MCS*) verwendet (Schnakers et al., 2022). Solche „modernen“, häufig auf Methoden des maschinellen Lernens basierenden Methoden, können z.B. fMRT, FDG-PET oder spezielle EEG-basierte Verfahren sein (zur Übersicht: Bender et al. (2015)).

Patient*innen mit DoC stellen einen relevanten Patient*innen-Anteil auf den neurologischen und neurochirurgischen Intensivstationen wie insbesondere auch im Bereich der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation (NNFR) und im weiteren Verlauf in Pflegeeinrichtungen und Phase-F-Einrichtungen dar (zur Übersicht: (Bender, 2016)).

Es gibt bisher weder im deutschsprachigen Raum noch im internationalen Bereich umfangreiche evidenzbasierte Leitlinien für therapeutische Maßnahmen, die zu einer Verbesserung des Bewusstseinszustandes führen können. Lediglich im Vereinigten Königreich und in den USA existieren aktuelle Praxisempfehlungen bzw. Leitlinien, die allgemeine Empfehlungen für dieses Patientenklientel beinhalten. Die von der American Academy of Neurology (AAN), dem American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM), und dem National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research (NIDILRR) publizierten „Practice Guidelines“ betonen die Bedeutung von stationären multidisziplinären Rehabilitationsmaßnahmen, v.a. zur Prävention sekundärer Komplikationen durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln medizinischer Probleme, aber auch für das frühzeitige Erkennen vorhandener Ressourcen und positiver Entwicklungen (Giacino et al., 2018). Besonders hervorgehoben werden hier die Bedeutung einer engmaschigen Diagnostik der Bewusstseinslage mit Hilfe standardisierter Untersuchungsverfahren, aber auch eine Beratung der Angehörigen im

Hinblick auf Prognose, evidenz-basierte Therapien und unterstützende Maßnahmen. Als einzige konkrete Therapieempfehlung im Sinne evidenzbasierter Verfahren wird hier jedoch nur die medikamentöse Aktivierung mit Amantadin genannt. Die UK-Leitlinie beinhaltet wiederum nur 2 Seiten zum Thema bewusstseinsfördernde Interventionen (Royal College of Physicians, 2020).

Nach Einschätzungen der Leitliniengruppe und der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) als federführenden Fachgesellschaft ist das therapeutische Prozedere bei DoC-Patient*innen in der Versorgungsrealität in Deutschland sehr heterogen. Auch wenn es einige gute systematische Übersichtsarbeiten zu evidenzbasierten Behandlungsoptionen für diese Patient*innengruppe gibt (Edlow et al., 2021; Schnakers & Monti, 2017; Thibaut et al., 2019b), so scheinen uns die entsprechenden Schlussfolgerungen noch nicht systematisch Eingang in die derzeitige Behandlungssteuerung in der klinischen Routine gefunden zu haben.

Patient*innen mit DoC gehören zu der klinisch am schwersten betroffenen Gruppe neurologischer und neurochirurgischer Patienten und sind aufgrund der fehlenden Kontakt- und Kommunikationsfähigkeit sehr vulnerabel. Wir sahen es daher als notwendig und zielführend zur Optimierung der Versorgungssituation dieser vulnerablen Gruppe an, für die deutschsprachigen Länder eine S3-Leitlinie für die neurologische Rehabilitation von DoC-Patient*innen zu erarbeiten und zu implementieren.

Diese S3-Leitlinie soll in erster Linie therapeutische Interventionen anhand einer systematischen Literaturrecherche identifizieren und bewerten, die bei DoC-Patient*innen in einer subakuten oder chronischen Krankheitsphase (> 4 Wochen nach der Hirnschädigung) zu einer Verbesserung des Bewusstseinszustandes führen. Zusätzlich sollten aufgrund der besonderen Vulnerabilität der Patient*innengruppe, die sich u.a. aus der fehlenden Einwilligungs- und Kommunikationsfähigkeit ergibt, Empfehlungen aus der Perspektive der Medizinethik konsentiert werden. Auch wurde ein kurzes Diagnostik-Kapitel als Adaptation einer relativ aktuellen Leitlinie der European Academy of Neurology (EAN) erstellt (Kondziella et al., 2020), da eine korrekte Diagnose immer Basis für alle therapeutischen Interventionen ist. Da die Fehldiagnoserate bei DoC-Patient*innen teilweise dramatisch hoch ist (ca. 40%, s. unten), erschien uns ein solches Diagnostik-Kapitel auch aus didaktischen Gründen und aus Gründen der Qualitätssicherung hilfreich und notwendig.

Die Zielpopulation dieser Leitlinie ist oft charakterisiert durch vielfältige medizinische Komplikationen und einen hohen pflegerischen und therapeutischen Betreuungsbedarf. Die medizinischen Komplikationen reichen von rezidivierenden Infekten über Druckgeschwüre der Haut bis hin zur häufigen neurologischen Komplikation der Tetraspastik. Der pflegerische

und therapeutische Betreuungsbedarf umfasst u.a. die Positionierung, die aktivierende therapeutische Pflege, die Körper-/Hautpflege, die Ernährung über Ernährungssondern, die Vermeidung von Kontrakturen sowie das Management von Trachealkanülen.

Es ist unstrittig, dass auch viele medizinische, pflegerische und therapeutische Interventionen notwendig sind, die jenseits der Verbesserung des Bewusstseinszustandes zu einer Verbesserung der Gesundheitssituation von DoC-Patient*innen führen, insbesondere durch das Vermeiden oder Behandeln von Komplikationen. Auch diese allgemeinen Interventionen sollten einer Evidenzbewertung unterzogen werden, so dass umfassende Versorgungsleitlinien für diese schwerbetroffene Patientengruppe erstellt werden können. Dies ist aber zum jetzigen Zeitpunkt explizit nicht das Ziel der aktuellen Version dieser S3-Leitlinie. Nichtsdestotrotz sollten diese klinisch etablierten und bewährten Pflege-, Versorgungs- und Behandlungsmethoden in der Klinik zusätzlich zu den unten aufgeführten evidenzbasierten Verfahren weiterhin angewendet werden.

Die detaillierte Methodik dieses S3-Leitlinienprojektes ist im begleitenden Leitlinien-Report ausführlich dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit und für das raschere Verständnis der Empfehlungen dieser Leitlinie soll an dieser Stelle jedoch die verwendete Methodik für die Graduierung von Empfehlungen dargestellt werden (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht	⇑⇑ / ⇓⇓
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht	⇑ / ⇓
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	⇔

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 2 klassifiziert (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Feststellung der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Falls für eine PICO-Frage bzw. Empfehlung keine entsprechenden Studien bzw. direkte Evidenz identifiziert werden konnten, so wurden Empfehlungen auf Basis einer konsentierten Expertenmeinung formuliert, die die Formulierung der evidenzgestützten Empfehlungen (soll / sollte / kann) nutzten, jedoch anstelle einer Evidenzgraduierung als „Expertenkonsens (EK)“ gekennzeichnet wurden. Dieser Expertenkonsens beruhte im Wesentlichen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und stellte somit den aktuellen klinischen Standard in einer Behandlung bei nicht verfügbarer Evidenz dar.

2. Empfehlungen

2.1 Diagnostik

Empfehlungen zur notwendigen Diagnostik von Patient*innen mit schweren Bewusstseinsstörungen aufgrund einer akuten Hirnschädigung sind nicht der inhaltliche Fokus dieser Leitlinie. Nichtsdestotrotz hielt die Leitliniengruppe es aus didaktischen Gründen für notwendig, Hinweise zur sinnvollen und notwendigen Diagnostik zu Beginn des Leitlinientextes zu geben. Der Bewusstseinsgrad von DoC-Patient*innen wird häufig falsch beurteilt, so dass Fehldiagnoseraten von ca. 40% resultieren (Schnakers et al., 2009; van Erp et al., 2015; Wang et al., 2020a). Meistens werden dabei MCS-Patient*innen mit erhaltenem (minimalen) Bewusstsein zu Unrecht als SRW eingeschätzt, was häufig daran liegt, dass nicht die für eine Bewusstseinsdiagnostik in dieser Situation angemessenen und validierten klinischen Beurteilungsinstrumente verwendet werden (zur Übersicht: (Bender, 2016)).

2020 entwickelte eine europäische Expertengruppe im Auftrag der European Academy of Neurology (EAN) daher evidenzbasierte Leitlinien zur Diagnostik bei Koma und anderen Bewusstseinsstörungen basierend auf der GRADE-Bewertungs-Methodik (Kondziella et al., 2020).

Als Leitliniengruppe entschlossen wir uns, die aus unserer Sicht mit Hinblick auf die Versorgungssituation von DoC-Patient*innen in den deutschsprachigen Ländern wichtigsten und relevantesten Empfehlungen der EAN-Leitlinie zu übernehmen und zu übersetzen, um sie den Interventionen zur Bewusstseinssteigerung voranzustellen. Wir führten dabei keine eigenständige systematische Literaturrecherche zur Diagnostik durch, waren jedoch nach Sichtung der aktuelleren Literatur, die seit der Erscheinung der EAN-Leitlinie publiziert wurde, überzeugt davon, dass die Empfehlungen aus 2020 weiter uneingeschränkte Gültigkeit besitzen. Wir haben uns ausdrücklich nur zur Übernahme derjenigen Empfehlungen entschlossen, die eine hohe klinische Relevanz haben und andere Empfehlungen, die sich auf eine eher experimentelle Methodik (z.B. funktionelles MRT, fMRT) beziehen, nicht zu übernehmen. Die Leitliniengruppe hat bei ihrem letzten Konsensus-Treffen im April 2022 über die einzelnen übernommenen und übersetzten Empfehlungen abgestimmt.

Wir möchten allen Leser*innen dieser Leitlinie empfehlen, unabhängig von unserer aktuellen Adaptation auch die Original-EAN-Leitlinie von 2020 durchzulesen (Kondziella et al., 2020). Auch aus Gründen der Übersichtlichkeit und Gesamtlänge dieser Leitlinie verzichten wir auf zusätzliche Hintergrundexte zu den Diagnostik-Empfehlungen und verweisen hierfür auf die EAN-Leitlinie von 2020.

Empfehlung 2.1.1

2.1.1	Empfehlung	Neu (2022)
Empfehlungsgrad: **EK**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung sollen bei der klinischen Untersuchung die Augen der Patient*innen durch die Untersucher*innen geöffnet werden, falls die Augen nicht bereits spontan oder nach Stimulation geöffnet wurden. Formulierung in der Ursprungsleitlinie: *"Despite the lack of eligible studies, to assess for signs of voluntary eye movements it is crucial to passively open the eyes of patients without spontaneous or stimulation-triggered eye opening (very low evidence, strong recommendation)"*	
Leitlinienadaptation Evidenzgrad: 5 („very low") PICO-Frage in der Ursprungsleitlinie: Teil-I-1	Empfehlung übernommen und übersetzt aus: Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. Eur J Neurol. 2020 May;27(5):741-756. doi: 10.1111/ene.14151. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32090418. Empfehlung basiert im Original auf folgenden Literaturstellen: Keine entsprechenden Studien vorhanden	
	Konsensstärke: 100% (21/21)	

Empfehlung 2.1.2

2.1.2	Empfehlung	Neu (2022)
Empfehlungsgrad: **A ⇑⇑**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung soll zur Überprüfung von Blickfolgebewegungen ein Spiegel verwendet werden. Formulierung in der Ursprungsleitlinie: *"Given that a mirror is a convenient bedside tool, it is recommended to always use it in DoC patients to diagnose visual pursuit (low evidence, strong recommendation)."*	
Leitlinienadaptation Evidenzgrad: 3 („low") PICO-Frage in der Ursprungsleitlinie: Teil-I-2	Empfehlung übernommen und übersetzt aus: Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. Eur J Neurol. 2020 May;27(5):741-756. doi: 10.1111/ene.14151. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32090418. Empfehlung basiert im Original auf folgenden Literaturstellen:	

	(1) Thonnard M, Wannez S, Keen S, et al. (2014) Detection of visual pursuit in patients in minimally conscious state: a matter of stimuli and visual plane? Brain Inj 28:1164–1170. (2) Wannez S, Vanhaudenhuyse A, Laureys S, Brédart S.Mirror efficiency in the assessment of visual pursuit in patients in minimally conscious state. Brain Inj 2017;31: 1429–1435. https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1376755.
	Konsensstärke: 100% (14/14)

Empfehlung 2.1.3

2.1.3	Empfehlung	Neu (2022)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung sollte zur Diagnose des Bewusstseinszustandes (SRW, MCS, eMCS) die Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) verwendet werden. Formulierung in der Ursprungsleitlinie: *"As the CRS-R is freely available, it is recommended that the CRS-R be used to classify the level of consciousness (moderate evidence, strong recommendation).)"*	
Leitlinienadaptation Evidenzgrad: 2 („moderate") PICO-Frage in der Ursprungsleitlinie: Teil-I-4	Empfehlung übernommen und übersetzt aus: Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. Eur J Neurol. 2020 May;27(5):741-756. doi: 10.1111/ene.14151. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32090418. Empfehlung basiert im Original auf folgenden Literaturstellen: (1) Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. BMC Neurol 2009; 9: 35. (2) van Erp WS, Lavrijsen JCM, Vos PE, et al. The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations J Am Med Dir Assoc 2015; 16: 85.e9–85.e14. (3) Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. Lancet 2014; 384: 514–522. (4) Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale – Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 2020–2029. (5) Estraneo A, Moretta P, De Tanti A, et al. An Italian multicentre validation study of the Coma Recovery Scale – Revised. Eur J Phys Rehabil Med 2015; 51: 627–34. (6) Iazeva EG, Legostaeva LA, Zimin AA, et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R). Brain Inj 2018; 33: 1–8.	

	(7) Tamashiro M, Rivas ME, Ron M, et al. A Spanish validationof the Coma Recovery Scale – Revised (CRSR). Brain Inj 2014; 28: 1744–1747. (8) Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, et al. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. Brain Inj 2008; 22: 926–31.
	Konsensstärke: 100% (15/15)

Empfehlung 2.1.4

2.1.4	Empfehlung	Neu (2022)
Empfehlungsgrad: **A ⇑⇑**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung soll die standardisierte klinische Untersuchung zur Diagnose des Bewusstseinszustandes (SRW, MCS, eMCS) im gesamten Behandlungsverlauf mehrfach wiederholt werden. Formulierung in der Ursprungsleitlinie: *"The classification of consciousness levels should never be made based on an isolated assessment (low evidence, strong recommendation)."*	
Leitlinienadaptation Evidenzgrad: 3 („low") PICO-Frage in der Ursprungsleitlinie: Teil-I-5	Empfehlung übernommen und übersetzt aus: Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. Eur J Neurol. 2020 May;27(5):741-756. doi: 10.1111/ene.14151. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32090418. Empfehlung basiert im Original auf folgenden Literaturstellen: (1) Wannez S, Heine L, Thonnard M, et al. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. Ann Neurol 2017; 81: 883–889.	
	Konsensstärke: 100% (16/16)	

Hintergrundtext zu Empfehlungen 2.1.1-2.1.4

Es ist der Leitliniengruppe wichtig darauf hinzuweisen, dass die adäquate Diagnostik von Patient*innen mit schweren Bewusstseinsstörungen aufgrund einer akuten Hirnschädigung Erfahrung und Zeit benötigt und die Verwendung etablierter klinischer Beurteilungsinstrumente erfordert, wie z.B. die CRS-R (zur Übersicht: Bender, 2016). Die Glasgow Coma Scala (GCS) ist nicht für eine differenzierte Beurteilung des Bewusstseinszustandes geeignet! Auch ist es wichtig, die angemessen Untersuchungen mehrfach im Behandlungsverlauf zu wiederholen, da es sich häufig um eine dynamische klinische Situation handelt und Schwankungen des Bewusstseinszustandes zwischen SRW und

MCS eher die Regel als die Ausnahme sind (Candelieri et al., 2011; Cortese et al., 2015; Giacino et al., 2002; Kondziella et al., 2020).

Die CRS-R als derzeit weltweit verbreitetstes und zur Verwendung bei DoC-Patient*innen empfohlenes klinisches Bewertungsinstrument steht auch in einer validierten deutschen Version kostenfrei zur Verfügung (Maurer-Karattup et al., 2010).

Neben den o.g. Empfehlungen zur neurologischen Basis-Diagnostik gibt es natürlich individuell die Notwendigkeit zu einer weiteren, geräte-gestützten Diagnostik, um behandlungsleitende Differenzialdiagnosen und Komplikationen zu identifizieren und zu behandeln. Als Beispiele hierfür seien genannt das klinische Routine-EEG zum Ausschluss bzw. Nachweis eines nicht-konvulsiven Status epilepticus oder eine CT-/MRT-Bildgebung des Gehirns zum Ausschluss eines behandlungspflichtigen Hydrozephalus.

Generell ist es wichtig, die Diagnose des Bewusstseinszustandes auf Basis möglichst vieler unterschiedlicher Informationsquellen zu basieren („Multimodale Diagnostik“), um die Rate an Fehldiagnosen zu reduzieren. Hier können auch Methoden, wie MRT, fMRT, FDG-PET, Polysomnographie und quantitative EEG-basierte Verfahren (z.B. ereignis-korrelierte Potenziale, Netzwerkanalyse) zum Einsatz kommen, wenngleich diese sicherlich aktuell noch nicht in der klinischen Routine breit verfügbar sind (Bender, 2016; Bender et al., 2015; Kondziella et al., 2020).

Bei Empfehlung 2.1.3 zur Verwendung der CRS-R zur Diagnose des Bewusstseinszustandes entschlossen wir uns zu einer etwas schwächeren Empfehlung („Sollte“) als die EAN-Leitlinie („Strong“), da es je nach klinischem Setting ggf. auch andere geeignete Beurteilungsskalen gibt, die alternativ angewendet werden können. Hierbei denken wir insbesondere an die FOUR-Skala zur Anwendung auf Intensivstationen im Akutsetting, da hier nicht die zeitlichen Ressourcen vorhanden sein mögen, um wiederholt die CRS-R-Untersuchung durchzuführen (Kondziella et al., 2020; Wijdicks et al., 2005).

2.2. Spezielle Rehabilitationsprogramme

Dieses Kapitel behandelt folgende Schlüsselfrage:

PICO-Frage 1	Führen spezielle Rehabilitationsprogramme bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung (Koma, SRW, MCS, CMD) aufgrund einer akuten Hirnschädigung (Latenz > 28 Tage) im Vergleich zur Standardtherapie oder zur Nicht-Behandlung oder zu einer anderen Intervention zu einer klinisch messbaren Verbesserung des Bewusstseinszustandes?

Empfehlung 2.2.1

2.2.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	Erwachsene Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollten eine multiprofessionelle neurologische Rehabilitationsbehandlung erhalten.	
Evidenzgrad: 4 Qualität der Evidenz: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	(1) DeFina PA, Fellus J, Thompson JW, Eller M, Moser RS, Frisina PG, Schatz P, Deluca J, Zigarelli-McNish M, Prestigiacomo CJ. Improving outcomes of severe disorders of consciousness. Restor Neurol Neurosci. 2010;28(6):769-80. (2) Lohse-Busch H, Reime U, Falland R. Symptomatic treatment of unresponsive wakefulness syndrome with transcranially focused extracorporeal shock waves. NeuroRehabilitation. 2014 Jan 1;35(2):235-44. (3) Sattin D, Leonardi M, Nelli B, Bramanti P, Marino S, Ferro S, Basaglia N, Guido D; Consortium on Functioning and Disability in Patients With DOC. Effect of Rehabilitation Treatments on Disability in Persons With Disorders of Consciousness: A Propensity Score Study. Arch Phys Med Rehabil. 2020 Jan;101(1):95-105.	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

Empfehlung 2.2.2

2.2.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte die Dauer einer multiprofessionellen neurologischen Rehabilitationsbehandlung berücksichtigen, dass teilweise ein langfristiges Potenzial (Monate bis Jahre nach dem Indexereignis) zur Überwindung einer schweren Bewusstseinsstörung bestehen kann. Neben einer ausreichend langen primären stationären neurologischen Rehabilitationsbehandlung sollten daher auch in chronischen Krankheitsphasen Rehabilitationsbehandlungen angeboten werden.	
Evidenzgrad: 4 Qualität der Evidenz: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	(1) DeFina PA, Fellus J, Thompson JW, Eller M, Moser RS, Frisina PG, Schatz P, Deluca J, Zigarelli-McNish M, Prestigiacomo CJ. Improving outcomes of severe disorders of consciousness. Restor Neurol Neurosci. 2010;28(6):769-80. (2) Lohse-Busch H, Reime U, Falland R. Symptomatic treatment of unresponsive wakefulness syndrome with transcranially focused extracorporeal shock waves. NeuroRehabilitation. 2014 Jan 1;35(2):235-44.	

	(3) Sattin D, Leonardi M, Nelli B, Bramanti P, Marino S, Ferro S, Basaglia N, Guido D; Consortium on Functioning and Disability in Patients With DOC. Effect of Rehabilitation Treatments on Disability in Persons With Disorders of Consciousness: A Propensity Score Study. Arch Phys Med Rehabil. 2020 Jan;101(1):95-105.
	Konsensstärke: 94% (16/17)

Expertenkonsens 2.2.3

2.2.3	Expertenkonsens	Stand (2022)
EK	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollten Skalen zur Beurteilung der Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Barthel-Index) nicht alleine für die Beurteilung der notwendigen Rehabilitationsdauer verwendet werden, da sie Verbesserungen der neurologischen Funktionen nicht hinreichend abbilden können.	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

Hintergrundtext zu Empfehlungen / Statements 2.2.1-2.2.3

Im Gegensatz zu einzelnen Interventionen bestehen spezifische Rehabilitationsprogramme aus mehreren Maßnahmen bzw. aus einem komplexen, meistens ganztägigen Therapieregime.

DeFina und Kollegen publizierten 2010 eine retrospektive Fallserie mit 41 DoC-Patient*innen (traumatisch und nicht-traumatisch), die zwischen 170 $\pm$ 90 Tagen und 216 $\pm$ 107 Tagen nach der akuten Hirnschädigung in ein Rehabilitationsprogramm in den USA eingeschlossen wurden (DeFina et al., 2010). Dieses im Durchschnitt 12-wöchige Programm beinhaltete 3 Stunden Therapie (Physiotherapie, Ergotherapie, Sprachtherapie) pro Werktag, das sequenziell hierarchisch durch zusätzliche Therapiebausteine ergänzt wurde. In der ersten 2-wöchigen Phase wurden Off-Label-Medikamente verabreicht, die zu einer Steigerung von Wachheit und/oder Bewusstsein führen könnten, insbesondere Amantadin, Donepezil und Zolpidem. In Phase 2 wurde zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine kontinuierliche N.-medianus-Stimulation mit einer Stimulationsdauer von 8 Stunden pro Tag durchgeführt und in Phase 3 wiederum zusätzlich eine Ernährungstherapie, die insbesondere bestand aus Aminosäuren, Omega-6-Fettsäuren und Vitaminen. Der Gesundheitszustand und der Bewusstseinsgrad wurden intraindividuell verglichen zwischen Beginn und Ende des Rehabilitationsprogrammes sowie im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen. Die Outcome-Variablen DRS, GCS, CRS-R und FIM verbesserten sich im Zeitverlauf in allen

Subgruppen (traumatisch vs. nicht-traumatisch; SRW vs. MCS) im Vergleich zum Ausgangszustand. Alle Patient*innen, die zu Beginn des Rehabilitationsprogrammes bereits ein Minimalbewusstsein wiedererlangt hatten (SMB/MCS), überwanden das MCS („emergence from MCS“) hin zu einer verbesserten Kontakt- und Kommunikationsfähigkeit und zwar unabhängig von der Ätiologie der Hirnschädigung. 56% (nicht-traumatisch) bzw. 64% (traumatisch) der SRW-Patient*innen überwanden im Verlauf der Rehabilitationsbehandlung das MCS. Im Vergleich zu historischen Kontrollen war das Outcome aller untersuchter Subgruppen besser als die bisherigen Publikationen erwarten lassen würden.

Eine italienische Beobachtungsstudie in 90 Rehabilitationszentren wertete das Bewusstseins- und globale Outcome von 364 Patient*innen mit unterschiedlichen Ätiologien der Hirnschädigung aus, von denen 188 keine spezielle Rehabilitation erhalten haben und 176 eine Rehabilitationsbehandlung (Sattin et al., 2020). Zwischen dem Zeitpunkt der Hirnschädigung und der Baseline-Untersuchung war in der nicht-rehabilitierten Gruppe 1 Jahr vergangen, in der Rehagruppe bereits 2,5 Jahre. Die Proband*innen wurden entweder in postakuten Langzeiteinrichtungen oder zu Hause betreut. Das Langzeitoutcome wurde durch Fragebögen nach im Durchschnitt 30 Monaten ermittelt. Die Art der Rehabilitationsmaßnahmen wurde in nur Physiotherapie sowie in Physiotherapie in Kombination mit kognitiver Therapie unterteilt, wobei keine weiteren Details über die Maßnahmen beschrieben wurden. Im Beobachtungsverlauf überwanden 16% der MCS-Patient*innen die Bewusstseinsstörung (eMCS) und 1% der SRW-Patient*innen. 5% der SRW-Patient*innen verbesserten sich in die Kategorie MCS. Sowohl die reine Physiotherapie wie auch die Kombination aus Physiotherapie mit kognitivem Training führten im Gruppenvergleich zu einer Reduktion des Gesamt-Krankheitsschweregrades, gemessen mit der DRS, um 6.5 Punkte im Vergleich zur Gruppe ohne Rehabilitation. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Gruppen erschwert.

In einer kleinen Fallserie einer deutschen Arbeitsgruppe wurde der Effekt einer multimodalen Rehabilitationsbehandlung inklusive einer transkraniellen extrakorporalen fokussierten Stoßwellentherapie (TESWT) auf 5 Patient*innen untersucht, die sich seit mindestens 5 Jahren stabil in einem SRW befanden (Lohse-Busch et al., 2014). Über die Therapiemenge und Zusammensetzung wurden keine Angaben gemacht, die TESWT-Behandlung erfolgte zusätzlich mit jeweils 4000 Schockwellen dreimal pro Woche für insgesamt 4 Wochen. Das multimodale Rehabilitationsprogramm wurde über mehrere Jahre ein- bis zweimal pro Jahr wiederholt. Eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht. Bei allen Patient*innen kam es nach durchschnittlich 2,4 Jahren zu einer Verbesserung in der deutschsprachigen Koma-Remissions-Skala (KRS) von im Durchschnitt 7,8 (von maximal 24 Punkten) Punkten vor Behandlungsbeginn auf 18,4 am Ende der Beobachtungsdauer. Nebenwirkungen der

Behandlung seien nicht aufgetreten, insbesondere sei es nicht zu epileptischen Anfällen gekommen.

Die drei o.g. Studien zur Wirksamkeit von Rehabilitationsprogrammen sind limitiert durch erhebliche methodische Schwächen und ein hohes Verzerrungsrisiko („Risk of Bias“). Die Studien sind retrospektiv und verwenden nur eine longitudinale intraindividuelle Verlaufsbeobachtung anstelle einer geeigneten Kontrollgruppe.

Prinzipiell erscheint es jedoch sinnvoll und plausibel, dass bei derart schweren diffusen Hirnschädigung nicht eine einzelne Therapiemaßnahme, sondern ein gesamtes strukturiertes Therapieprogramm zum Einsatz kommt und wissenschaftlich evaluiert wird. Die bisher vorliegende Evidenz vermag aufgrund der methodischen Schwächen und der Heterogenität der Programme hier jedoch keine belastbaren Erkenntnisse mit Relevanz für die Patientenversorgung zu erbringen. Interessant und hilfreich für die Prognoseeinschätzung sind hingegen die in diesen Studien beobachteten Verbesserungsraten mit Überwindung der schweren Bewusstseinsstörung. In der Studienpopulation, die ca. innerhalb eines halben bis eines dreiviertel Jahres nach Hirnschädigung behandelt wurde, überwanden alle MCS-Patient*innen die schwere Bewusstseinsstörung („Emergence from MCS“) und immerhin noch ca. 60% der SRW-Patient*innen (DeFina et al., 2010). In der italienischen multizentrischen Beobachtungsstudie, die die Patient*innen deutlich später einschloss (1-2,5 Jahre nach der Hirnschädigung) und nach den vorliegenden Studiendaten auch sehr viel weniger intensiv und strukturiert behandelte, überwanden nur 16% der MCS-Patient*innen die schwere DoC und nur 1% der SRW-Patient*innen (Sattin et al., 2020). Auch in der sehr kleinen deutschen Beobachtungsstudie zeigte sich selbst nach Jahren im Zustand des SRW im zeitlichen Zusammenhang mit den wiederholten 4wöchigen Rehabilitationsbehandlungen Verbesserungen im Bewusstseinsgrad. Ob dieser positive Langzeit-Effekt jedoch auf die TESWT oder auf andere Faktoren des Rehabilitationsprogrammes oder des Zeitverlaufs zurückgeführt werden kann, ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht beurteilbar.

Eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie an 39 DoC-Patient*innen über 2 Jahre nach Auftreten der akuten Hirnschädigung bestätigt die Beobachtung aus den o.g. Studien, dass ein langfristiges Potenzial für das Überwinden der schweren Bewusstseinsstörung besteht (Bareham et al., 2019). Relevante Verbesserungen des neurologischen Befundes zeigten sich im Median nach 22 Monaten. Patient*innen, die initial im SRW waren und im Verlauf ein MCS erreichten, verbesserten sich im Median nach 485 Tagen.

Die interessanten und prinzipiell trotz aller methodischen Schwächen ermutigenden Daten der o.g. Studien werfen vor dem Hintergrund der Versorgungssituation in Deutschland, Österreich und der Schweiz Fragen auf. Zum Zeitpunkt des Beginns der o.g. intensiven

Rehabilitationsprogramme, ca. 6-9 Monate nach einer Hirnschädigung, sind die allermeisten Patient*innen in Deutschland sicherlich bereits aus der stationären neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitations-behandlung (NNFR) in ein pflegerisches Setting entlassen (Pohl et al., 2016). Es ist unklar, ob hierdurch das Rehabilitationspotenzial dieser Patientengruppe eventuell nicht vollständig ausgeschöpft wird. Daten aus retrospektiven Studien stützen die Annahme, dass sich durch Rehabilitationsprogramme in chronischen Krankheitsphasen weitere Rehabilitationsziele erreichen lassen (Bender et al., 2014).

Eine Steuerung der Rehabilitationsdauer allein auf der Basis von Skalen zur Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL), z.B. Barthel-Index, wird dem komplexen, schweren neurologischen Schädigungsmuster von erwachsenen Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen sicherlich nicht gerecht (Klein et al., 2013; Martens et al., 2020a). Hierfür eignen sich besser klinische Messinstrumente, die Verbesserungen des Bewusstseinsgrades und der Kommunikationsfähigkeit ausreichend valide, zuverlässig und gut operationalisiert abbilden können, wie z.B. die CRS-R (Giacino et al., 2004; Kondziella et al., 2020). Dennoch kommt es nach Einschätzung und Erfahrung der Leitliniengruppe zumindest in Deutschland immer wieder vor, dass ein fehlender Zuwachs des Barthel-Index als Argument gegen die Verlängerung einer Rehabilitationsbehandlung verwendet wird. Dies stellt ein erhebliches Versorgungsproblem dar und wird weder dem komplexen Gehirn-Schädigungsmuster gerecht noch dem o.g. langfristigen Verbesserungspotenzial, das vor allem in einer möglichen Verbesserung der Lebensqualität und der Teilhabe der betroffenen Patient*innen und deren Familien besteht. Daher entschloss sich die Leitliniengruppe einstimmig zur Formulierung des Statement 2.2.3 als Expertenkonsens.

Begründung des Empfehlungsgrades für Empfehlungen 2.2.1-2.2.3

Auch wenn es Hinweise für den Nutzen von Rehabilitationsprogrammen gibt, reicht die Evidenz aufgrund der methodischen Mängel, nicht aus, um zu beurteilen, ob spezielle Rehabilitationsprogramme zu einer klinisch messbaren Verbesserung des Bewusstseinszustandes führen. Nach den Kriterien der Evidenzbewertung auf Basis der systematischen Literaturrecherche könnte daher für die Empfehlungen 2.2.1 und 2.2.2 nur ein Empfehlungsgrad 0 gegeben werden. Dennoch ist die Leitliniengruppe aufgrund der eigenen langjährigen Erfahrungen von der Sinnhaftigkeit der Behandlung im Rahmen eines umfassenden Rehabilitationsprogrammes überzeugt und entschließt sich daher aufgrund der klinischen Relevanz und einer günstigen Nutzen-Schaden-Abwägung zu einem Empfehlungsgrad B.

Diese Einschätzung ist im Einklang mit internationalen Empfehlungen zur Durchführung einer stationären komplexen interdisziplinären Rehabilitationsbehandlung (Giacino et al., 2018; Pistarini & Maggioni, 2021).

2.3 Medikamentöse Therapieverfahren

Dieses Kapitel behandelt folgende Schlüsselfrage:

PICO-Frage 2	Welche Medikamente führen bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung (Koma, SRW, MCS, CMD) aufgrund einer akuten Hirnschädigung (Latenz > 28 Tage) im Vergleich zu Plazebo oder zur Standardtherapie oder zur Nicht-Behandlung oder zu einer anderen Intervention zu einer klinisch messbaren Verbesserung des Bewusstseinszustandes?

Empfehlung 2.3.1

2.3.1	Expertenkonsens	Stand (2022)
EK	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollten Medikamente abgesetzt werden, deren primäre Indikation die Sedierung war (z. B. Benzodiazepine oder Neuroleptika).	
	Konsensstärke: 100% (19/19)	

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.3.1.

Aus Sicht der für diese PICO-Frage verantwortlichen Arbeitsgruppe sollte diese Maßnahme vor dem Einsatz bewusstseinsverbessernder Medikamente stets durchgeführt werden.

Es wird ausdrücklich betont, dass es bei diesem Absetzen nicht um diejenigen Medikamente geht, die aufgrund bestehender Erkrankungen oder Symptome eine eindeutige Indikation besitzen, wie z. B. Antiepileptika oder Antispastika. Abgesetzt werden sollten aber diejenigen Medikamente, deren primäre Indikation das Behandeln von Unruhebildern oder dysautonomen Reaktionen mit dem Ziel der Sedierung war; zumeist wird es sich dabei um Benzodiazepine oder Neuroleptika handeln. Die Leitliniengruppe verkennt trotz des prinzipiell ungünstigen Effektes sedierender Medikamente in dieser klinischen Situation dabei nicht, dass ihr Einsatz dennoch notwendig sein und bleiben kann, um Schaden von den Patient*innen abzuwenden. Dies gilt auch für Medikamente, die zur Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus eingesetzt werden.

Diese Expertenempfehlung könnte die Ergebnisse pharmakologischer Behandlungsansätze aus verschiedenen Gründen verbessern. So werden hierdurch ggf. Patient*innen entdeckt, die bereits nach Absetzen der Sedierung als bewusst eingeschätzt werden müssen oder deren

Bewusstseinsstörung sich graduell verbessert hatte (z. B. von SRW nach MCS). Ein Beibehalten der sedierenden Medikamente könnte zu einem falsch-negativen Ergebnis bei einzelnen Patient*innen führen. Dies könnte im ungünstigsten Fall bedeuten, dass deswegen kein verlängerter oder intensivierter Therapieansatz mehr durchgeführt würde.

Die Literaturrecherche ergab keine Studie, in der eine pharmakologische Aktivierungstherapie in zwei Gruppen mit und ohne Absetzen sedierender Medikamente durchgeführt worden war. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist jedoch die Studie von Giacino et al. als gute Grundlage für den Expertenkonsens heranzuziehen, da sich diese Autorengruppe intensiv mit der Fragestellung des Einflusses sedierender Medikamente beschäftigt hat (Giacino et al., 2012b). Die ausführlichen Studiendetails sind im frei zugänglichen Studienprotokoll, die ergänzenden Tabellen im Supplement zu dieser Publikation nachzulesen.

Giacino und Kollegen legten fest, dass als Voraussetzung für den Studieneinschluss bestimmte sedierende Medikamente vorher abgesetzt werden mussten. Die entsprechenden Stoffklassen und die einzelnen Medikamente wurden im Detail beschrieben. Nur bei Patient*innen ohne diese Medikamente wurden die Assessments bezüglich einer Bewusstseinsstörung abschließend durchgeführt (DRS, CRS-R), um dann für die Studie rekrutiert werden zu können.

Im Rahmen der 6-wöchigen Studie wurden alle potenziell interagierenden psychoaktiven Stoffe, die in Situationen mit klinischen Komplikationen zugelassen waren („Guidelines for the Treatment of Specific Clinical Problems Arising After Enrollment“), erfasst und ausgewertet (Supplementary Table S3). Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Amantadin- und Plazebogruppen.

Nicht unerwähnt bleiben sollte jedoch, dass ein Absetzen der sedierenden Medikamente nicht bei allen Patienten möglich war. Diese Gruppe von Patienten wurde in der Studie von Giacino et al. nicht untersucht. Es bleibt die Entscheidung der behandelnden Ärzt*innen, auch dann einen Behandlungsversuch vorzunehmen.

Empfehlung 2.3.2

2.3.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung sollte ein Behandlungsversuch mit Amantadin in aufsteigender Dosierung bis 400 mg täglich peroral gemacht werden, um den Bewusstseinszustand zu verbessern.	
Evidenzgrad: 2		

Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	(1) Joseph T. Giacino, Ph.D., John Whyte, M.D., Ph.D., Emilia Bagiella, Ph.D., Kathleen Kalmar, Ph.D., Nancy Childs, M.D., Allen Khademi, M.D., Bernd Eifert, M.D., David Long, M.D., Douglas I. Katz, M.D., Sooja Cho, M.D., Stuart A. Yablon, M.D., Marianne Luther, M.D., Flora M. Hammond, M.D., Annette Nordenbo, M.D., Paul Novak, O.T.R., Walt Mercer, Ph.D., Petra Maurer-Karattup, Dr.Rer.Nat., and Mark Sherer, Ph.D. Placebo controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. N Engl J Med 2012; 366: 819–826. (2) Gao, Yu; Zhang, Yi; Li, Zhuo; Ma, Linlin; Yang, Jing. Persistent vegetative state after severe cerebral hemorrhage treated with amantadine, Medicine 2020, 99(33), e21822– (3) Shari Hughes, Angela Colantonio, P. Lina Santaguida & Thomas Paton. Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury, Brain Injury 2005, 19:14, 1197-1206 (4) Seunghwan Lee, Hyun Haeng Lee, Yejin Lee, and Jongmin Lee. Additive effect of cerebrolysin and amantadine on disorders of consciousness secondary to acquired brain injury: a retrospective case-control study, J Rehabil Med 2020; 52: jrm00025
	Konsensstärke: 100% (19/19)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.3.2.

Seit den 1990er-Jahren wurden zahlreiche Einzelfälle publiziert, in denen eine messbare Verbesserung des Bewusstseinszustandes nach Gabe von Amantadin beschrieben wurde.

In den Jahren ab 2000 wurden dann Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt, auf deren Basis diese Empfehlung beruht. Systematische Übersichtsarbeiten guter Qualität lagen zu dieser Fragestellung nicht vor.

Die Empfehlungsstärke ergibt sich vor allem aus einer 2012 publizierten international-multizentrischen, randomisierten und Plazebo-kontrollierten Studie von Giacino und Kollegen (Giacino et al., 2012b). Diese untersuchten 184 Patient*innen im Alter von 16 bis 65 Jahren. Alle hatten eine traumatische Hirnschädigung erlitten und wurden zwischen 4 und 16 Wochen nach dem Ereignis in die Studie eingeschlossen. Sie waren zu diesem Zeitpunkt in akutstationärer Behandlung. Ihr Bewusstseinsstatus wurde mit der Disability Rating Scale (DRS) und der CRS-R bestimmt und nur Patient*innen im SRW oder MCS wurden eingeschlossen. Eine psychoaktive Medikation (v.a. mit sedierendem Effekt) musste vor Einschluss in die Studie beendet werden.

Die Behandlung erfolgte über 4 Wochen, in denen die Dosierung von 1 x 100 mg bis maximal 2 x 200 mg Amantadin in Abhängigkeit der wöchentlichen Verbesserung und Verträglichkeit gesteigert wurde. Danach erfolgte eine Auswaschphase über drei Tage und die

Nachbeobachtung bis Ende der 6. Woche. Das primäre Studienziel war eine funktionelle Erholung in den DRS-Scores.

Als Ergebnis zeigte sich, dass sich sowohl die Amantadin- als auch die Plazebogruppe wöchentlich verbesserten, dies jedoch mit Amantadin signifikant rascher erfolgte und zu günstigeren DRS-Werten führte.

In der 2-wöchigen Nachbeobachtungsphase nach Absetzen von Amantadin näherten sich dann beide Gruppen bis Ende der 6. Woche wieder an, so dass ein anhaltender längerfristiger Effekt von Amantadin (sekundäres Ziel) nicht belegt werden konnte.

Die Autor*innen schlussfolgerten, dass Amantadin in der Lage ist, die Erholung des Bewusstseins zu beschleunigen und dadurch den Verlauf der neurologischen Rehabilitation positiv zu beeinflussen.

Die raschere Erholung unter Amantadin war in beiden Gruppen (SRW und MCS) nachzuweisen. Gegenüber Plazebo hatte am Ende der Behandlungsphase bei signifikant mehr der Amantadin-behandelten Patient*innen ein Wechsel der Bewusstseinskategorie von SRW zu MCS oder zu eMCS und von MCS zu eMCS stattgefunden.

Die Studie erfasste zudem alle unerwünschten Ereignisse; es fand sich dabei kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Insbesondere zeigte sich keine erhöhte Inzidenz von epileptischen Anfällen.

Diese Studie zeichnet sich durch eine sehr hohe Qualität, ein sehr detailliertes Studienprotokoll und die Veröffentlichung der kompletten Daten online aus. Limitierungen hinsichtlich ihrer Aussagekraft ergeben sich vor allem darin, dass (i.) es sich um eine relativ homogene Gruppe von Traumapatient*innen handelte, so dass die Ergebnisse nicht ohne Vorbehalt auf Patient*innen mit nicht-traumatischer Ätiologie der Hirnschädigung übertragen werden können; dass (ii.) 1170 Patient*innen gescreent wurden, von denen lediglich 350 Patient*innen alle Eingangskriterien erfüllten und letztlich 184 eingeschlossen wurden. Ein Bias ist somit nicht auszuschließen. So wurden beispielsweise alle Patient*innen ausgeschlossen, bei denen bestimmte sedierende Medikamente vorher nicht abgesetzt werden konnten; und dass (iii.) nur ein kurzes Behandlungsintervall gewählt wurde und damit keine Langzeiteffekte bewertet werden können.

Bei zwei weiteren Studien handelt es sich um retrospektive Untersuchungen mit Amantadin-Intervention und gematchten Kontrollgruppen, in denen anhand eines standardisierten Assessments ein positiver Effekt bezüglich Amantadin beschrieben wurde, so dass sie die

Behandlungsempfehlung unterstützen. In beiden Studien handelte es sich jedoch um eine relativ geringe Anzahl von Patient*innen im Behandlungsarm.

Gao und Kollegen untersuchten Patient*innen nach ICB. Sie nutzten dafür Daten, die eine Amantadinbehandlung nach dem Konzept aus der Studie von Giacino einschloss (Gao et al., 2020). 12 Patient*innen im SRW erhielten bis zu 2x200 mg Amantadin, die Kontrollgruppe umfasste 34 Patient*innen. Als Outcome-Assessment wurde die wenig differenzierende Glasgow Outcome Scale (GOS) gewählt und der Zielparameter war die Verbesserung des Ausgangswertes von GOS = 2. Dies erreichten 50 % der Patienten in der Amantadingruppe und 33% in der Vergleichsgruppe, womit kein Signifikanzniveau erreicht wurde. Die Verbesserung stellte sich jedoch in der Amantadingruppe deutlich früher ein, so dass wie in der Giacino-Studie auch hier eine Promotor-Funktion für Amantadin als Erklärung vorgeschlagen wurde.

Hughes und Kollegen verglichen retrospektiv Trauma-Patient*innen aus den Jahren 1990 bis 2000, die mit maximal 2x200 mg Amantadin behandelt worden waren mit einer Vergleichsgruppe mit ähnlichem Krankheitsbild ohne Amantadinbehandlung (Hughes et al., 2005). Mit 28 Amantadin-behandelten Patient*innen und 95 in der Vergleichsgruppe unterschied sich die Gruppengröße sehr stark. Amantadin war im Durchschnitt nach 6 Wochen begonnen worden. Eingeschlossen wurden Patient*innen im Koma, gemessen mit der Rancho los Amigos Scale (Level I-III). Zielparameter war eine Verbesserung auf mindestens Level V. Dies erreichten 46% in der Amantadin-Gruppe gegenüber 38% in der Kontrollgruppe, womit eine Tendenz zu sehen war, jedoch kein Signifikanzniveau erreicht wurde. Es bestand jedoch ein großer Bias bzgl. der Initiierung einer Amantadinbehandlung, die möglichweise nur bei den „ungünstiger“ verlaufenden Fällen noch versucht wurde. Die Indikationsstellung konnte retrospektiv nicht eindeutig belegt werden. Im Vergleich zu den moderneren Assessments erschwert die Rancho los Amigos Scale auch die Vergleichbarkeit mit heutigen Daten.

Begründung des Empfehlungsgrades für 2.3.2

Auch wenn für die Behandlung mit Amantadin nur eine RCT-Studie bei Erwachsenen vorliegt und diese auf Traumapatient*innen beschränkt war, halten wir hier den Empfehlungsgrad B für angemessen, da die Evidenz für eine Wirksamkeit sehr gut ist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Studie für einen Anwendungsversuch spricht. Ob dieser Therapieversuch länger als 4 Wochen durchgeführt werden soll, kann aufgrund der Studienlage nicht beurteilt werden.

Wenngleich sehr viel schwächer in ihrer Aussage, unterstützen die retrospektiven Studien das Ergebnis der o.g. RCT, und dies z. T. auch bei nicht-traumatischen Patient*innen. Auch mehrere systematische Übersichtsarbeiten und internationale Leitlinien oder

Praxisempfehlungen sehen einen Zusatznutzen in der Behandlung mit Amantadin (Giacino et al., 2018; Physicians, 2020; Thibaut et al., 2019b).

Empfehlung 2.3.3

2.3.3	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **0 ⇔**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung kann ein Behandlungsversuch mit Zolpidem erwogen werden, um mögliche Responder*innen zu entdecken. Bei positivem Ansprechen ist die Fortsetzung der Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs gerechtfertigt.	
Evidenzgrad: 3	(1) Whyte J, Myers R. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. Am J Phys Med Rehabil. 2009 May;88(5):410-8. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181a0e3a0. PMID: 19620954. (2) Whyte J, Rajan R, Rosenbaum A, Katz D, Kalmar K, Seel R, Greenwald B, Zafonte R, Demarest D, Brunner R, Kaelin D. Zolpidem and restoration of consciousness. Am J Phys Med Rehabil. 2014 Feb;93(2):101-13. doi: 10.1097/PHM.0000000000000069. PMID: 24434886. (3) Thonnard M, Gosseries O, Demertzi A, Lugo Z, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Chatelle C, Thibaut A, Charland-Verville V, Habbal D, Schnakers C, Laureys S. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study. Funct Neurol. 2013 Oct-Dec;28(4):259-64. doi: 10.11138/FNeur/2013.28.4.259. PMID: 24598393; PMCID: PMC3951253. (4) Zhang B, O'Brien K, Won W, Li S. A Retrospective Analysis on Clinical Practice-Based Approaches Using Zolpidem and Lorazepam in Disorders of Consciousness. Brain Sci. 2021 May 29;11(6):726. doi: 10.3390/brainsci11060726. PMID: 34072336; PMCID: PMC8226545.	
Qualität der Evidenz: Niedrig ⊕⊕⊖⊖		
	Konsensstärke: 94% (17/18)	

Hintergrundtext zu 2.3.3.

Im Jahr 2000 wurde erstmals von einer Person berichtet, die nach der Gabe von Zolpidem überraschend aus ihrer schweren Bewusstseinsstörung „aufgewacht“ sei (Clauss et al., 2000). In den Folgejahren wurden immer wieder Einzelfälle von solchen Zolpidem-Respondern publiziert, darunter nicht nur traumatische, sondern auch Patient*innen mit einer HIE.

Der genaue Wirkmechanismus eines bewusstseins-stimulierenden Effektes des Schlafmedikamentes Zolpidem ist unklar. Pathophysiologisch wird postuliert, dass es durch

die spezifische Verteilung von entsprechenden Neurotransmitter-Rezeptoren zu einer Aktivierung des Frontalhirnes durch eine Inhibition von primär inhibitorischen Neuronen kommen könnte („Mesocircuit Hypothesis“)(Schiff, 2010).

Whyte und Kolleg*innen führten eine randomisierte und verblindete Studien mit einem Cross-over-Design mit Zolpidem/ Plazebo durch. Die erwachsenen Patient*innen wurden dafür frühestens 4 Wochen nach dem Schädigungsereignis eingeschlossen. 2009 konnten sie unter 15 Patient*innen eine Person finden, die positiv auf die Zolpidemtestung ansprach und sich reproduzierbar vom SRW zum MCS verbesserte (Whyte & Myers, 2009).

Die Aussage der Studie bezüglich einer Langzeitbehandlung ist sehr eingeschränkt, da die Untersuchung nicht darauf ausgelegt war. Nebenwirkungen durch die Zolpidemgabe wurden erfasst, traten aber nicht auf.

Eine Untersuchung an 84 Patient*innen mit einem zweistufigen Studienansatz wurde 2014 publiziert. Bei allen Patient*innen lag die Schädigung mindestens 4 Monate zurück und sie befanden sich bereits in häuslicher Pflege oder in Pflegeheimen. Phase 1 der Studie wurde telefonisch durchgeführt (Training der Pflegekräfte, DRS-Erfassung, Randomisierung). Zolpidem- und Plazebogabe waren verblindet. 4 von 83 behandelten Patient*innen zeigten ein Ansprechen auf die Zolpidemtherapie und wurden in die zweite Studienphase eingeschlossen. In dieser Phase wurde das Cross-over-Design unter nun professioneller Kontrolle und Erfassung der CRS-R-Daten erneut durchgeführt. Zusätzlich zu den 4 Patient*innen aus Phase 1 wurden vier weitere Patient*innen hinzugenommen, die aus anderen Studien als Zolpidem-Responder bekannt waren. Letztlich konnten die Daten von sechs Patient*innen ausgewertet werden. Alle hatten sich innerhalb der ersten Stunde nach Gabe von Zolpidem verbessert. Die Wirkung hielt weniger als vier Stunden an und war bei einzelnen Patient*innen von Sedierung gefolgt. Es wurde über Nebenwirkungen berichtet, die überwiegend in der Zolpidemgruppe auftraten (u.a. Tremor und Restless-Legs-Syndrom), aber in der Bewertung eher nicht auf die Medikation zurückgeführt wurden. Als wesentliches Ergebnis der Studie führten die Autor*innen an, dass die Responderrate bei Zolpidem bei ca. 5% liege. Auch diese Studie lieferte keine Langzeitdaten.

Eine unverblindete Studie schloss 60 Patient*innen ein, ungefähr je zur Hälfte im SRW und MCS sowie traumatischer und nicht-traumatischer Genese (Thonnard et al., 2013). Vorgesehen war wie in den Studien von Whyte et al. eine erste Phase mit einer Zolpidemgabe, hier jedoch ohne Cross-Over-Plazebovergleich. Die Patient*innen mit einem positiven Ansprechen auf Zolpidem (CRS-R) sollten dann im Teil zwei der Studie mittels RCT und im Plazebovergleich erneut untersucht werden. Nur ein Patient zeigte in Phase 1 eine Verbesserung im CRS-R-Assessment. In Phase 2 konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Die

Arbeitsgruppe fand damit unter 60 Patient*innen keine eindeutigen Responder für Zolpidem. In den Einzelanalysen bewerteten sie jedoch bei 12 Patient*innen die Zunahme der CRS-R-Werte als teilweises Ansprechen auf Zolpidem. Limitierend waren die lange durchschnittliche Latenz nach dem Schädigungsereignis von 4 Jahren sowie das Fehlen von Verblindung und Plazebovergleich in Phase 1.

Einen Hinweis darauf, wie zukünftige klinische Studien zu diesem Thema aussehen könnten, gibt seit kurzem die Arbeit von Zhang und Kollegen aus 2021, in der Zolpidem über einen längeren Zeitraum gegeben wurde (Zhang et al., 2021). Es handelte sich jedoch um eine retrospektive Auswertung von Behandlungsverläufen bewusstseinsgestörter Patient*innen mit einem sehr niedrigen Evidenzlevel; es waren weder eine feste Dosierung (1-3 x 10 mg/Tag) noch die Kontrolle der Co-Medikation vorgegeben. Die Responderrate bei 135 traumatischen und nicht-traumatischen Patient*innen wurde mit 6,3% angegeben, die meisten hatten jedoch Amantadin als Co-Medikation.

Kolleg*innen mit positiven Erfahrungen bei der Gabe von Zolpidem in dieser Patient*innengruppe berichten von einem raschen Gewöhnungseffekt der Responder an Zolpidem, so dass einer Dauertherapie nicht sinnvoll zu sein scheint.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.3.3

Die Arbeit von Whyte und Kolleg*innen aus 2014 ist von der Qualität ihrer Durchführung mit einem Evidenzniveau von zwei zu bewerten. Da es der Gruppe um Thonnard nicht gelungen ist, die Ergebnisse zu reproduzieren, senkten wir das Evidenzniveau jedoch ab. Zahlreiche Publikationen zu Einzelfällen legen jedoch insgesamt nahe, dass es sich um einen tatsächlich durch Zolpidem verursachten Effekt handeln könnte, dessen Wirkmechanismus jedoch noch unklar ist (Chatelle et al., 2014; Gosseries et al., 2014).

Letztlich halten wir auf der Basis der bisherigen Kenntnisse einen Behandlungsversuch mit Zolpidem aufgrund der vorliegenden Daten für gerechtfertigt, da unter Nutzung eines adäquaten Assessments Responder*innen mit hoher Wahrscheinlichkeit identifiziert werden können und da das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Zolpidem günstig bewertet wird. Da wir keine aussagekräftige Studie zu einem längeren Behandlungsverlauf mit Zolpidem fanden und letztlich auch keine Dosierungsempfehlung, entschieden wir uns aber auf Basis der bisherigen Literatur nur für eine offene Empfehlung. In den meisten Studien wurde eine Dosis von 10mg Zolpidem verwendet, wobei vereinzelt auch höhere Dosierungen bis 30mg appliziert wurden.

Empfehlung 2.3.4.

2.3.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **0 ⇔**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung und gleichzeitig ausgeprägter spastischer Tonuserhöhung und begleitender vegetativer Instabilität kann ein Behandlungsversuch mit intrathekaler Gabe von Baclofen und konsekutiver Reduktion der oralen Baclofentherapie erwogen werden, um den Bewusstseinszustand zu verbessern.	
Evidenzgrad: 4 Qualität der Evidenz: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	(1) Sarà M, Pistoia F, Mura E, Onorati P, Govoni S. Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. Arch Phys Med Rehabil. 2009 Jul;90(7):1245-9. doi: 10.1016/j.apmr.2009.01.012. PMID: 19577040. (2) Margetis K, Korfias SI, Gatzonis S, Boutos N, Stranjalis G, Boviatsis E, Sakas DE. Intrathecal baclofen associated with improvement of consciousness disorders in spasticity patients. Neuromodulation. 2014 Oct;17(7):699-704: discussion 704. doi: 10.1111/ner.12147. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24350688.	
	Konsensstärke: 100% (18/18)	

Hintergrundtext zu 2.3.4

Die Literatur zur therapeutischen Bedeutung einer intrathekalen Baclofen-Therapie besteht mehrheitlich aus Fallbeobachtungen und Observationsstudien ohne Kontrollgruppen. Kleine Fallzahlen von Patient*innen insgesamt und die erforderliche technische, chirurgische und neurologische Expertise im Umgang mit dem Management intrathekaler Pumpentherapie mögen hierfür ausschlaggebend gewesen sein.

Aus unserer Sicht geben die o.g. Studien dennoch Hinweise darauf, dass die intrathekale Baclofen(ITB)-Therapie bei Patient*innen mit schwersten Bewusstseinsstörungen und gleichzeitig schwerster Tetraspastik und vegetativer Instabilität eine Behandlungsoption darstellen und als Therapieoption erwogen werden können.

In einer Fallserie von fünf Patient*innen wurde der Effekt einer ITB-Therapie auf die Vigilanz (CRS-R-Anstieg) 16 Wochen nach dem Beginn der Bewusstseinsstörung untersucht (Sarà et al., 2009). Vier von fünf Patient*innen zeigten eine Verbesserung der CRS-R-Werte zwei Wochen und 6 Monate nach Beginn der Therapie. Die kleine Gruppengröße, das Fehlen einer Kontrollgruppe und unterschiedliche Ätiologien der schweren Bewusstseinsstörung reduzieren jedoch die Aussagekraft dieser Fallserie.

Margetis et al. untersuchen in einer prospektiven Beobachtungsstudie ohne Kontroll-Intervention acht Patient*innen mit DoC unterschiedlicher Ätiologie (Margetis et al., 2014). Das Outcome wurde mittels CRS-R, der Ashworth-Spastik-Skala und einer Performanz-Skala gemessen. Zwei der acht Patient*innen erreichten signifikante Verbesserungen in der CRS-R und überwanden den MCS-Status (eMCS), bei zwei weiteren musste die Behandlung aufgrund von Komplikationen vorzeitig beendet werden. Bei der näheren Betrachtung der Stichprobe zeigt sich, dass die Verbesserungen bei jenen Patient*innen beobachtet wurden, die schon vor der ITB-Therapie die höchsten CRS-R-Werte zeigten.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.3.4:

Der Anstieg der CRS-R-Scores ist in keiner der beschriebenen Fälle eindeutig auf die intrathekale Baclofen-Therapie zurückzuführen. Eine Kontrollbedingung fehlt in allen Fällen. Mit dem Absetzen des peroralen Antispastikums wurde dennoch bei insgesamt fünf Patient*innen aus beiden Studien eine Verbesserung der CRS-R-Scores erreicht. Zwei Patient*innen überwanden dabei das MCS. Wenn eine ausgeprägte Tetraspastik bei Patient*innen mit DOC einen intrathekalen Behandlungsversuch mit Baclofen erforderlich macht, so ist bei einigen Patient*innen unter enger Supervision der klinischen Parameter eine Verbesserung der CRS-R-Scores und damit der Bewusstseinsstörung zu beobachten. Ob dieser Effekt durch eine mögliche Reduktion der peroralen Co-Medikation verursacht wird, ist dabei nicht zu entscheiden.

2.3.5 Weitere Aspekte zur pharmakologischen Therapie ohne Empfehlungscharakter

Unsere Literaturrecherche war darauf ausgerichtet, nur Studien an erwachsenen Patient*innen mit einer Fallzahl größer als drei und einem anerkannten Assessment für eine Bewusstseinsstörung systematisch auszuwerten. Im Vordergrund stand dabei die Suche nach randomisierten oder zumindest prospektiv durchgeführten Studien, möglichst verblindet und mit größeren Fallzahlen.

Diese Rahmenbedingungen wurden nur in sehr wenigen Studien erfüllt, so dass in den o. g. Empfehlungen zur medikamentösen Therapie auch retrospektive Studien einbezogen wurden. Obwohl jeweils einzelne Studien zu weiteren aktivierenden Medikamenten vorlagen, haben wir uns dagegen entschieden, diese als Basis für eine Empfehlung heranzuziehen.

Dabei waren wir uns bewusst, dass insbesondere die retrospektive Studie von Lee und Kollegen mit ihren beiden retrospektiven Vergleichsgruppen von je 48 Patienten von der Fallzahl her zu einer der größeren Studien gehörte. In dieser retrospektiven Analyse wurde dabei in der einen Gruppe additiv zu Amantadin in einer zweiten Phase mit dem Nootropikum Cerebrolysin® therapiert und für dieses Medikament ein zusätzlicher positiver Effekt gesehen

(Lee et al., 2020). Das Studiendesign, die stark eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen, die fehlende Verblindung und ein sehr hohes Bias-Risiko führten nach einer ausführlichen Diskussion in der Gesamt-Leitliniengruppe dazu, dass wir uns gegen die Formulierung einer Empfehlung entschieden.

Im Wesentlichen handelte es sich bei den Studien zu den anderen Substanzen stets um kleine Fallzahlen ohne Kontrollgruppe, so dass die Evidenz der Studien und deren klinische Relevanz sehr gering waren (Aquilani et al., 2008; Fridman et al., 2010; Kim et al., 2009; Masotta et al., 2018; Passler & Riggs, 2001). Untersucht wurden dabei insbesondere die Medikamente bzw. Substanzen Methylphenydat, Bromocriptin, Apomorphin, Levodopa, Selegilin und andere (zur Übersicht auch: (Pistoia et al., 2010))

Diese Ergebnisse könnten zukünftig Anlass für weitere Studien und neben den hier angeführten Empfehlungen im Einzelfall Motivation für individuelle Behandlungsversuche durch erfahrene Rehabilitationsmediziner*innen sein.

Vor Durchführung einer pharmakologischen Therapie bietet es sich an zu planen, wie lange diese durchgeführt und welches Assessment dafür zu welchem Zeitpunkt eingesetzt werden kann. Aus Sicht der Autor*innen ist eine ausreichend lange (bei Amantadin z.B. zweiwöchige) ungestörte, d. h. ansonsten komplikationsfreie Behandlungsdauer ratsam. Ist am Ende der Behandlungsphase kein Effekt nachzuweisen, empfiehlt es sich, die Medikation wieder abzusetzen, andernfalls ist eine Weiterbehandlung sinnvoll. Es wird die Dosis mit dem individuell günstigsten Wirkungs-/Nebenwirkungs-Profil gewählt (dieses kann z. B. bei Amantadin zwischen 100 und 400 mg pro Tag liegen).

2.4 Positionierungsverfahren

Dieses Kapitel behandelt folgende Schlüsselfrage:

PICO-Frage 3	Welche Positionierungsverfahren („Lagerung“) führen bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung (Koma, SRW, MCS, CMD) aufgrund einer akuten Hirnschädigung (Latenz > 28 Tage) im Vergleich zu Plazebo oder zur Standardtherapie oder zur Nicht-Behandlung oder zu einer anderen Intervention zu einer klinisch messbaren Verbesserung des Bewusstseinszustandes?

Empfehlung 2.4.1

2.4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	Erwachsene Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung sollten eine Vertikalisierung, z.B. mittels Kipptisch, erhalten, um den Bewusstseinszustand zu verbessern.	
Evidenzgrad: 2 Qualität der Evidenz: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	(1) Ng H, King A. A systematic review of head-up tilt to improve consciousness in people with a prolonged disorder of consciousness. Clin Rehabil. 2021 Jan;35(1):13-25. doi: 10.1177/0269215520946696. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32734772; PMCID: PMC7814097. (2) Krewer C, Luther M, Koenig E, Müller F. Tilt Table Therapies for Patients with Severe Disorders of Consciousness: A Randomized, Controlled Trial. PLoS One. 2015 Dec 1;10(12):e0143180. doi: 10.1371/journal.pone.0143180. PMID: 26623651; PMCID: PMC4666666. (3) Taveggia G, Ragusa I, Trani V, Cuva D, Angeretti C, Fontanella M, Panciani PP, Borboni A. Robotic tilt table reduces the occurrence of orthostatic hypotension over time in vegetative states. Int J Rehabil Res. 2015 Jun;38(2):162-6. doi: 10.1097/MRR.0000000000000104. PMID: 25591054.	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.4.1.

Die Vertikalisierung von Patient*innen mit einer schweren DoC gehört im Erfahrungsschatz von Therapeut*innen und Rehabilitationsmediziner*innen seit Jahrzehnten zu den etablierten Therapiekonzepten bei dieser Patient*innengruppe. Unter Vertikalisierung verstehen wir für den Zweck dieser Leitlinie alle Positionierungsverfahren und Hilfsmittel (z.B. Kipptisch, Stehbrett, Stehbett, Mobilisierungsstuhl), die zu einer aufrechten Position von Kopf und Oberkörper führen, sei es im Sitzen oder im Stehen.

Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Wirkung von Kipptischen zur Vertikalisierung u.a. mit wiederholter Anwendung zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes bei DoC-Patient*innen in einer subakuten bzw. chronischen Krankheitsphase (Ng & King, 2021). In der systematischen Übersicht werden die Maßnahmen zur Vertikalisierung der Patient*innen empfohlen, allerdings wurden hier auch Beobachtungsstudien eingeschlossen, die eine einmalige Anwendung bei Patient*innen mit geringer Krankheitsdauer (<28 Tagen) durchführten. Es gibt Hinweise darauf, dass die wiederholte Vertikalisierung mit passivem Stehen auf einem Kipptisch die Bewusstseinslage verbessern kann. Allerdings räumen die Autor*innen ein, dass die Evidenzlage insgesamt noch

schwach ist und weitere Studien erforderlich sind. Hiervon unberührt ist jedoch die Annahme, dass - basierend auf theoretischen Überlegungen - durch die Intervention das Risiko von Sekundärkomplikationen reduziert werden könnte. Außerdem kann die Intervention als ein Verfahren der basalen Stimulation angesehen werden. Bei Berücksichtigung derjenigen Studien aus dem Review, die randomisierte Studien waren, und die eine wiederholte Anwendung durchführten, fanden zwei randomisierte Studien Berücksichtigung in dieser Leitlinie, da sie die Einschlusskriterien erfüllten (Krewer et al., 2015; Taveggia et al., 2015). Für weitere Maßnahmen der Positionierung/Vertikalisierung fand sich in der publizierten Literatur kein Wirkungsnachweis bezüglich einer Verbesserung der Bewusstseinslage.

Krewer et al. verglichen in ihrer Arbeit an 50 Patient*innen zwischen 18 und 75 Jahren den Effekt eines Kipptischs mit einem integrierten Stepper (Erigo®) im Vergleich zu einem herkömmlichen Kipptisch (Krewer et al., 2015). Die Teilnehmer*innen befanden sich zwischen vier Wochen und sechs Monaten nach einem SHT, einer ICB, eines ischämischen Infarktes oder einer HIE. Die Therapie erfolgte in zehn jeweils einstündigen Sitzungen, verteilt über eine Periode von drei Wochen. Beide Gruppen verbesserten sich in Bezug auf die Bewusstseinslage, gemessen mit der CRS-R signifikant, allerdings zeigten sich keine zusätzlichen Effekte zugunsten des Kipptischs mit einem integrierten Stepper.

Taveggia et al. untersuchten in einer ähnlichen Studie den Effekt eines Kipptischs auf das Auftreten von orthostatischer Hypotension (Taveggia et al., 2015). Verglichen wurden ein Kipptisch mit integriertem Stepper (Erigo®) im Vergleich zu einem Kipptisch ohne Stepper bei Patient*innen im SRW oder MCS mit einer Erkrankungsdauer zwischen drei und 18 Monaten nach dem Ereignis. Die Behandlungen wurden dreimal täglich insgesamt 24 mal angewendet (ca. acht Wochen Interventionsdauer). Obwohl diese Studie keine Aussage zum Effekt der Kipptischintervention auf den Bewusstseinszustand zulässt, zeigte sich doch, dass die Vertikalisierung mit Bewegung der unteren Extremitäten einen stabilisierenden Effekt auf den Blutkreislauf zu haben scheint. Die Studie hatte eine sehr kleine Fallzahl, daher sind die Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.4.1

Insgesamt weisen alle eingeschlossenen Studien zu den Methoden der Positionierung/ Vertikalisierung eine moderate bis hohe methodische Qualität mit eher niedrigem Risk-of-Bias auf. Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit über randomisierte Studien und Beobachtungsstudien sowie zwei randomisierte Studien über die Effekte der Vertikalisierung mittels Kipptisch. Der Evidenzlevel wurde somit als Level 2 eingeordnet. Obwohl die eingeschlossenen Studien keine direkten Aussagen in Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen/Schäden durch die Intervention machten, lässt sich aus den

eingeschlossenen Studien indirekt ablesen, dass keine schwerwiegenden Schäden auftraten und die Drop-out-Rate zwischen den Interventionen vergleichbar war. Die positiven kurzfristigen Effekte werden durch die Ergebnisse einer interventionellen Kohortenstudie gestützt (n=12), die nahelegt, dass es durch die Vertikalisierung zu einer größeren Erholung des Verhaltens, gemessen mit der Wessex Head Injury Matrix (WHIM), kam (Elliott et al., 2005).

Aufgrund der klinischen Erfahrung und des geringen Schadenspotenzials entschied sich die Leitliniengruppe für eine schwache Empfehlung, obwohl die Evidenz bezüglich einer Bewusstseinsverbesserung nicht eindeutig gezeigt werden konnte. Hier sind weitere hochwertige Studien durchzuführen um die Fragestellung abschließend beurteilen zu können. Ausschlaggebend für die schwache Empfehlung war ebenso die klinische Bedeutung des Positionswechsels und Mobilisierungsmanagements bei Menschen mit anhaltender Bewusstseinsstörung zur Verhinderung von sekundären Komplikationen wie z.B. Dekubitus, Gelenkskontrakturen, tiefe Venenthrombose, Entwicklung einer Spastik, genauso wie die Anbahnung von Teilhabe und Verbesserung der Wachheit und Orientierung (Elliott & Walker, 2005; Klingshirn et al., 2015; Zrelak et al., 2020).

2.5 Sensorische Stimulationsverfahren

Dieses Kapitel behandelt folgende Schlüsselfrage:

PICO-Frage 4	Welche sensorischen Stimulationsverfahren (inkl. Musiktherapie) führen bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung (Koma, SRW, MCS, CMD) aufgrund einer akuten Hirnschädigung (Latenz > 28 Tage) im Vergleich zu Plazebo oder zur Standardtherapie oder zur Nicht-Behandlung oder zu einer anderen Intervention zu einer klinisch messbaren Verbesserung des Bewusstseinszustandes?

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde dieses Kapitel in 2 Unterkapitel unterteilt, nämlich für Interventionen mit multisensorischer Stimulation sowie in Interventionen mit auditiver Stimulation inklusive Musiktherapie.

2.5.1. Multisensorische Stimulation

Empfehlung 2.5.1

2.5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung sollte eine multisensorische Stimulation angewendet werden, um ihre Reaktivität auf die Umwelt zu verbessern. Dabei sollten insbesondere Stimuli mit hohem emotionalem bzw. autobiographischem Bezug verwendet werden.	
Evidenzgrad: 3 Qualität der Evidenz: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	(1) Di Stefano C, Cortesi A, Masotti S, Simoncini L, Piperno R. Increased behavioural responsiveness with complex stimulation in VS and MCS: preliminary results; Brain injury. 2012; 26: 10, 1250-6. (2) Cheng L, Cortese D, Monti MM, Wang F, Riganello F, Arcuri F, Di H, Schnakers C. Do Sensory Stimulation Programs Have an Impact on Consciousness Recovery? Front Neurol. 2018 Oct 2;9:826. doi: 10.3389/fneur.2018.00826. PMID: 30333789; PMCID: PMC6176776.	
	Konsensstärke: 100% (19/19)	

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.5.1.

Die zu diesem Thema identifizierten Übersichtsarbeiten konnten nicht in die Beurteilung mit einbezogen werden, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

DiStefano und Kolleg*innen publizierten 2012 eine Einzelfall-Verlaufsstudie mit 12 traumatischen und nicht-traumatischen DoC-Patient*innen (6 SRW, 6 MCS), im Durchschnittsalter von 31 Jahren (Range 20 – 43 Jahre) (Di Stefano et al., 2012). Alle Patient*innen waren seit mindestens 3 Monaten nicht kommunikationsfähig. Fragestellung dieser Studie war, ob biographisch bedeutungsvolle Stimulationsinhalte andere Verhaltensantworten als neutrale Stimulationsinhalte bewirken. Der Beginn der Studienintervention erfolgte im Schnitt 5,5 Monate nach der Hirnschädigung. Das Programm dauerte insgesamt 5 Wochen und beinhaltete die Phasen A / B / C / B / A, die jeweils eine Woche dauerten. In Phase A wurde das Verhalten der Patient*innen während durch das Personal durchgeführter Pflegemaßnahmen und in Phase B die Reaktionen der Patient*innen bei Stimulation mit vier für sie bedeutungsvollen Objekten erfasst. In Phase C wurden diese vier Objekte in einem für die Patient*innen bedeutungsvollen narrativen Kontext präsentiert. In Phasen B und C wurden die Patient*innen aufgefordert mit den ausgewählten Objekten zu interagieren. Die anschließenden Phasen B und A waren identisch mit den vorausgehenden.

Die Therapien fanden 1 x täglich an 3 Tagen pro Woche statt. Das gezeigte Verhalten der Patient*innen wurde mit der Wessex Head Injury Matrix erfasst, einer Verhaltensskala mit 62 hierarchisch geordneten Items. Die Anzahl der beobachteten Verhaltensantworten (= Number behaviour/NB) nahm mit der Komplexität der Stimulation zu und war im Vergleich von Phase C sowohl gegenüber Phase A wie Phase B statistisch signifikant (p-value < 0.01 ANOVA, F-value 15.3). Das komplexeste Verhalten (= best behaviour/BB) wurde bei allen Patient*innen in Phase C beobachtet, sechs Patient*innen zeigten das gleiche BB auch während der Phase B; 1 Person zeigte während aller Phasen der Stimulation das gleiche BB. Insgesamt wurden signifikant komplexere Reaktionen in der Phase C auf biographisch und kontextuell eingebundene Reize gesehen im Vergleich zu Phase B, in der persönlich bedeutsame Reize dargeboten wurden. Beide Bedingungen waren der neutralen Bedingung (Phase A) überlegen. Schwächen dieser Studie sind die kleine Patient*innenzahl und ein fragliches „Risk-of-Bias“, weil unklar ist, ob und wenn ja welche Patient*innen ausgeschlossen wurden. Außerdem variierten die Bedingungen nicht nur durch die Bedeutungshaltigkeit und autobiographische Einbettung sondern auch durch die Anforderungssituation an die Patient*innen, sodass letztendlich unklar bleibt, auf welchen Aspekt der Intervention der Effekt zurückzuführen ist.

In der 2018 von Cheng et al. publizierten Studie, mit einem „time-series-design / ABAB“ wurden in Rehabilitationszentren in China und Italien insgesamt 29 Patient*innen (10 weiblich; 19 männlich) mit traumatischer (n=15)/ nicht-traumatischer Hirnschädigung (n=14) eingeschlossen (Cheng et al., 2018). Die Patient*innen der Studie waren mindestens 18 Jahre alt (20 – 79 Jahre), seit der Hirnschädigung war mindestens 1 Monat vergangen. 11 Patient*innen befanden sich im SRW und 18 im MCS. Die sensorischen Stimulationen erfolgten während der B-Phasen und beinhalteten auditorische, visuelle, taktile, olfaktorische und gustatorische Reize mit persönlichem Bezug, zusätzlich zur regulären therapeutischen und pflegerischen Intervention. Diese wurden 2 x täglich an 3 Tagen / Woche durchgeführt und dauerten circa 20 Minuten. Während der A-Phasen erhielten die Patient*innen die normalen Pflege- und Therapiemaßnahmen, aber keine zusätzlichen Stimulationsangebote. Die Phasen dauerten jeweils 4 Wochen. Wöchentlich wurde die CRS-R erhoben, und für eine Untergruppe der Patient*innen (n = 3) am Ende einer Behandlungsphase zusätzlich die Hirnaktivität mit fMRT untersucht. Nach den B-Phasen wurden in der CRS-R im Vergleich mit den A-Phasen höhere Gesamtsummenwerte (mittlere Effektstärke) sowie eine verbesserte Wachheit und verbesserte oromotorische Funktionen beobachtet, jedoch nur bei Patient*innen im MCS und nicht bei denen im SRW. Ätiologie und Zeit seit Erkrankungsbeginn hatten keinen Einfluss. Im fMRT zeigten sich stimulationsabhängige Modulierungen der metabolischen Aktivität im Gyrus frontalis medius, im Gyrus temporalis superior und im ventro–anterioren Thalamus-Kern. Die Autor*innen ziehen die Schlussfolgerung, dass sensorische Stimulation nicht ausreicht für eine Wiederherstellung der Bewusstseinstätigkeit.

Offen bleiben in dieser Studie Fragen zu Auswahl der Stimulationsangebote (es wurden z.B. keine propriozeptiven und vestibulären Reize eingesetzt) und zur Art und Häufigkeit der Darbietung der Reize. Außerdem ist die Stichprobengröße, die fehlende Verblindung des Studienpersonals und das Fehlen von Langzeit-Follow-up-Daten kritisch zu hinterfragen. Letztendlich ist auch hier anzumerken, dass unklar bleibt, auf welchen Aspekt der Stimulation die gefundenen Effekte zurückzuführen sind.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.5.1

Spezifische Stimulationen führten in beiden Studien zu einer klinisch messbaren Verbesserung des Bewusstseinszustands insbesondere bei Patient*innen im MCS. Ungeklärt bleibt, welches das optimale Vorgehen in Bezug auf Inhalt, Durchführung und Intensität bei Stimulationsangeboten ist. Tendenziell weisen beide Studien darauf hin, dass bedeutungsvolle, biographische und emotionale Stimulationsinhalte überlegen wirksam sind und deshalb vorrangig eingesetzt werden sollten. Trotz des niedrigen Evidenzgrades, der geringen Patient*innenzahl in den relevanten Studien und der sehr niedrigen Qualität der Studien, entschlossen wir uns aufgrund des geringen Schadenspotenzials der Intervention und aufgrund der problemlosen Verfügbarkeit der Methode zu einer schwachen Empfehlung.

2.5.2. Musiktherapie und auditive Stimulation

Empfehlung 2.5.2

2.5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	Bei erwachsene Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung sollten Musiktherapie und auditive Stimulation mit biographischem Bezug im Kontext einer interdisziplinären Rehabilitation angewendet werden.	
Evidenzgrad: 2	(1) Castro M, Tillmann B, Luauté J, Corneyllie A, Dailler F, André-Obadia N, Perrin F. Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. Neurorehabil Neural Repair. 2015 Sep;29(8):734-42. doi: 10.1177/1545968314565464. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25650390. (2) O'Kelly J, James L, Palaniappan R, Taborin J, Fachner J, Magee WL. Neurophysiological and behavioral responses to music therapy in vegetative and minimally conscious States. Front Hum Neurosci. 2013 Dec 25;7:884. doi: 10.3389/fnhum.2013.00884.PMID: 24399950; PMCID: PMC3872324. (3) Pape TL, Rosenow JM, Steiner M, Parrish T, Guernon A, Harton B, Patil V, Bhaumik DK, McNamee S, Walker M, Froehlich K, Burress C, Odle C, Wang X, Herrold AA, Zhao W, Reda D, Mallinson T, Conneely M, Nemeth AJ. Placebo-Controlled Trial of Familiar Auditory Sensory Training for Acute Severe Traumatic Brain Injury:	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖		

	A Preliminary Report. Neurorehabil Neural Repair. 2015 Jul;29(6):537-47. doi: 10.1177/1545968314554626. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25613986.
	Konsensstärke: 100% (19/19)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.5.2

Drei Studien zur Anwendung von Musiktherapie und/ oder auditiver Stimulation erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in den Empfehlungen berücksichtigt (Castro et al., 2015; O'Kelly et al., 2013; Pape et al., 2015). Musiktherapie und auditive Stimulation sind in diesem Unterkapitel zusammengefasst worden, da sie in besonderer Weise das auditive System betreffen und in zwei der drei verwendeten Studien in Kombination angewendet wurden.

Castro et al. untersuchten 13 Patient*innen (7 mit SHT, 4 mit HIE, 1 mit Hirntumor und 1 mit metabolischer Hirnschädigung) zwischen 18 und 64 Jahren, die eine auditiv-musiktherapeutische Intervention erhielten und mit einer gleichaltrigen Kontrollgruppe verglichen wurden (Castro et al., 2015). Alle untersuchten Personen bekamen jeweils fünf Auszüge ihrer Lieblingsmusik (jeweils eine Minute lang), abwechselnd mit einem ebenso langen musikähnlichen Geräusch zu hören. Die Reihenfolge der Musikstücke war zufällig ausgewählt. Zwischen der Musik, bzw. dem musikähnlichen Geräusch, wurde jeweils eine Sequenz von acht Vornamen (inklusive dem der behandelten Person) von immer dem gleichen weiblichen Sprecher vorgetragen. Die Reaktion hierauf wurde beobachtet und anhand von EEG-basierten ereigniskorrelierten Potenzialen (P300- und N200-Potenziale) ausgewertet. Vor Beginn der Studie wurden von allen Patient*innen sowohl die GCS als auch die CRS-R erhoben. Die Mehrzahl der Patient*innen erhielten außerdem ein MRT, sowie eine EEG-Untersuchung. Sechs Monate nach der Studie wurde durch das medizinische Personal eine Verhaltensbeschreibung erhoben. Die Patient*innen wurden ja nach EEG-Befund aufgeteilt in eine Gruppe, die messbare Reaktionen auf den eigenen Namen gezeigt hatten und eine Gruppe, die darauf keine Reaktion gezeigt hatte. Bei allen Patient*innen, die eine Reaktion zeigten, konnten auch signifikante EEG-Veränderungen während der Musikphasen gefunden werden. Auch die Mismatch-Negativity-Antwort war gesteigert. Eine positive Reaktion auf den eigenen Namen ging mit weiteren Verbesserungen im Verhalten, wie Blickfixation oder Kommunikation, einher. Diese Beobachtungen wurden jedoch leider nicht mit standardisierten Messinstrumenten, sondern rein qualitativ erhoben. Die Studie hat eine kleine Fallzahl, der Risk-of-Bias ist nicht gut dargestellt, jedoch ist die methodische Qualität prinzipiell als gut zu bewerten.

21 Patient*innen (11 mit SHT, 8 mit HIE, 2 mit ICB) erhielten ein komplexes auditiv-musiktherapeutisches Programm, bei dem den Patient*innen in einem Within-Subject-Design Lieblingsmusik, ungeliebte Musik, improvisierte Musik und weißes Rauschen in randomisierter Reihenfolge vorgespielt wurde (O'Kelly et al., 2013). Die Hirnschädigung lag zwischen 2,2 und 14 Monaten zurück. 11 Patient*innen waren durch SMART und MATADOC eindeutig als SRW, 7 als MCS und 3 als nicht eindeutig klassifizierbar. Beobachtete Parameter waren EEG-Auswertungen, die Herzfrequenz, die Herzfrequenzvariabilität, die Atmung und Verhaltensveränderungen, die sowohl mit den Durchschnittsbeobachtungen einer gesunden Kontrollgruppe (n=20), als auch innerhalb der Patient*innenkohorte verglichen wurden. Die Dauer der Therapie wurde nicht beschrieben. Die Ergebnisse sind innerhalb der Patient*innengruppe sehr heterogen, allerdings gab es auch signifikante Beobachtungen und nicht-signifikante Trends. Patient*innen im SRW blinzelten bei Lieblingsmusik signifikant häufiger oder bewegten die Augen und den Mund vermehrt. Auch die EEG-Auswertungen, sowie die Verhaltensänderungen waren verstärkt unter musiktherapeutisch genutzten Interventionen (am stärksten bei Lieblings- aber auch bei improvisierter Musik) zu beobachten. Generell bestand innerhalb der Patient*innengruppe jedoch eine so große Heterogenität, dass sich überwiegend statistisch nur Trends nachweisen ließen. Der Risk-of-Bias war in der Studie durch die Einbeziehung externer Auswerter*innen gemindert worden, die Auswertung geschah jedoch nicht nach standardisierten Messmethoden. Ebenso fehlte eine Follow-Up-Untersuchung. Die gefundenen Ergebnisse haben dennoch nach unserer Einschätzung eine hohe klinische Relevanz.

In einer doppelt-verblindeten, randomisierten Studie wurden die Effekte einer Intervention mit einem auditiven Stimulationsprogramm (FAST = Familiar Auditory Sensory Training) im Vergleich zu einer Plazebo-Intervention (Stille) auf die Bewusstseinslage, die Reaktivität und die Aktivierungsmuster in der fMRT-Bildgebung untersucht (Pape et al., 2015). Hierzu wurden 15 SHT-Patient*innen einer Studien- (n=8) oder eine Kontrollgruppe (n=7) zufällig zugeteilt. Die Latenz zur Schädigung lag zwischen 29 und 170 Tagen, die Patient*innen waren zwischen 24 und 46 Jahren alt und befanden sich sowohl im SRW, als auch im MCS oder eMCS. Bewusstseinslage und Reaktivität wurden mit der DOCS (Disorders of Consciousness Scale) und der CNC(Coma-Near-Coma)-Skala gemessen. Es wurden fMRT-Daten ausgewertet und mit gesunden Proband*innen verglichen. Alle Patient*innen bekamen über einen Zeitraum von sechs Wochen jeweils viermal am Tag für eine Dauer von zehn Minuten mit jeweils zwei Stunden Pause zwischen den einzelnen Abschnitten eine persönliche Geschichte dargeboten, die von einer den Patient*innen vertrauten Person erzählt und aufgenommen worden war (FAST-Gruppe) oder stattdessen das Stille-Plazebo. Die Patient*innen der FAST-Gruppe erreichten auf der CNC-Skala am Ende bessere Werte. Sie hatten auch in den fMRT-Auswertungen deutlich mehr Aktivität sowohl in Sprachregionen als auch im gesamten Gehirn

– eine Beobachtung, die mit denen Gesunder übereinstimmte. Eine Follow-Up-Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Der Risk-of-Bias ist niedrig und trotz kleiner Patientenzahlen war ein starker Effekt zu beobachten.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.5.2

Die Empfehlung beruht auf drei Studien mit einer relativ hohen methodischen Qualität. Alle Studien waren randomisiert und/ oder verblindet und in ihrer Durchführung gut dokumentiert. Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben, was sicherlich größtenteils der Art der Studien und dem günstigen Risikoprofil der Intervention geschuldet ist. Der Risk-of-Bias ist durchgängig eher niedrig. Allerdings fehlen bei allen drei Studien Follow-Up-Untersuchungen. Lediglich eine Studie untersucht Langzeiteffekte. Außerdem ist die Zahl der in die jeweiligen Studien eingeschlossenen Patient*innen eher gering. Nichtsdestotrotz weisen sie klinisch deutlich relevante Ergebnisse auf in Bezug auf die Wirksamkeit persönlich relevanter auditiver Reize. Zudem sind die Verfahren relativ einfach anwendbar im klinischen Alltag und nach Einschätzung der Leitliniengruppe auch in NNFR-Einrichtungen im deutschsprachigen Raum häufig verfügbar.

2.6 Stimulationsverfahren mit Strom oder Magnetismus

Dieses Kapitel behandelt folgende Schlüsselfrage:

PICO-Frage 5	Welche Stimulationsverfahren mit Strom oder Magnetismus führen bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung (Koma, SRW, MCS, CMD) aufgrund einer akuten Hirnschädigung (Latenz > 28 Tage) im Vergleich zu Plazebo oder zur Standardtherapie oder zur Nicht-Behandlung oder zu einer anderen Intervention zu einer klinisch messbaren Verbesserung des Bewusstseinszustandes?

Zur Besserung Übersichtlichkeit wurden die Verfahren unterteilt in Verfahren zur transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS), transkraniellen Magnetstimulation (tMS) sowie sonstige Verfahren, z.B. die kontinuierliche N.-medianus-Stimulation oder die tiefe Hirnstimulation (tHS).

2.6.1 Transkranielle Gleichstromstimulation

Empfehlung 2.6.1

2.6.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B ⇑**	Bei erwachsenen Patient*innen im Syndrom des minimalen Bewusstseins (MCS) aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte eine anodale tDCS des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) mit einer Stromstärke von 2 mA und Stimulationsdauer von 20 min/Tag über mindestens 5 Tage angewandt werden, um den Bewusstseinszustand zu verbessern.	
Evidenzgrad: 2 Qualität der Evidenz: Moderat ⨁⨁⨁⨀	(1) Feng Y, Zhang J, Zhou Y, Bai Z, Yin Y. Noninvasive brain stimulation for patients with a disorder of consciousness: a systematic review and meta-analysis. Rev Neurosci. 2020, 31(8): 905-914 Aug 26:/j/revneuro.ahead-of-print/revneuro-2020-0033/revneuro-2020-0033.xml. doi: 10.1515/revneuro-2020-0033. PMID: 32845870. (Review/Meta-Analyse) (2) Zhang Y, Lu J, Du J, Huo S, Li R, Song W. Neural correlates of different behavioral response to transcranial direct current stimulation between patients in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. Neurol Sci. 2020 Jan;41(1):75-82. doi: 10.1007/s10072-019-04034-8. PMID: 31422504. (3) Zhang X, Liu B, Li N, Li Y, Hou J, Duan G, Wu D. Transcranial Direct Current Stimulation Over Prefrontal Areas Improves Psychomotor Inhibition State in Patients With Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. Front Neurosci. 2020 May 20;14:386. doi: 10.3389/fnins.2020.00386. PMID: 32508560. (4) Cavinato M, Genna C, Formaggio E, Gregorio C, Storti SF, Manganotti P, Casanova E, Piperno R, Piccione F. Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness. Clin Neurophysiol. 2019 Feb;130(2):231-238. doi: 10.1016/j.clinph.2018.10.018. PMID: 30580246. (5) Hermann B, Raimondo F, Hirsch L, Huang Y, Denis-Valente M, Pérez P, Engemann D, Faugeras F, Weiss N, Demeret S, Rohaut B, Parra LC, Sitt JD, Naccache L. Combined behavioral and electrophysiological evidence for a direct cortical effect of prefrontal tDCS on disorders of consciousness. Sci Rep. 2020 Mar 9;10(1):4323. doi: 10.1038/s41598-020-61180-2. PMID: 32152347. (6) Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, Korfias S, Ktonas P, Stranjalis G, Sakas D. Transcranial Direct Current Stimulation Effects in Disorders of Consciousness. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2014; 95:283-9. *http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2013.09.002* (7) Carrière M, Mortaheb S, Raimondo F, Annen J, Barra A , Binda Fossati M, Chatelle C, Hermann B, Martens G, Di Perri C, Laureys S and Thibaut A. Neurophysiological Correlates of a Single Session of Prefrontal tDCS in Patients with Prolonged Disorders of	

	Consciousness: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Study. Brain Sci. 2020, 10, 469; doi:10.3390/brainsci10070469
	Konsensstärke: 94% (17/18)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.6.1.

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Neuromodulation. Wir konnten eine systematische Übersichtsarbeit von insgesamt 14 Studien identifizieren, bei denen verschiedene Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation zur Anwendung kamen (10 tDCS, 3 rTMS, 1 tRNS) (Feng et al., 2020). In einer Subgruppen-Metaanalyse wurden die Daten von 6 RCT (Estraneo et al., 2017; Martens et al., 2018; Thibaut et al., 2014; Thibaut et al., 2017; Wu et al., 2019; Zhang et al., 2017) analysiert, die den Effekt einer anodalen (=aktivierenden) tDCS des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) auf die klinische Responsivität von Patient*innen mit DoC untersucht haben. Dabei wurden einmal die Daten von SRW- und MCS-Patient*innen (n=98) und einmal nur von MCS-Patient*innen (n=84) ausgewertet, die entweder in einem Cross-Over-Design eine anodale tDCS des DLPFC und Scheinstimulation erhielten (N=70) oder entweder tDCS (n=14) oder Scheinstimulation (N=13). In allen eingeschlossenen Studien war sowohl die Dauer nach Hirnschädigung (1 Monat bis 19 Jahre), die Art der Hirnschädigung (SHT, HIE oder Hirninfarkt) als auch das Alter der Patient*innen (15-85 Jahre) sehr heterogen, aber kompatibel mit den Literatur-Einschlusskriterien dieser Leitlinie. Die Stimulationsparameter waren in allen Studien mit einer Stromstärke von 2mA über 20 Minuten sowie einer anatomischen Lokalisation der Anode über dem linken DLPFC (F3) und Kathode rechts supraorbital (FP2) sehr ähnlich und gut vergleichbar. Kritisch anzumerken ist, dass die berichtete Zahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen Patient*innen numerisch nicht exakt dem Gesamtkollektiv der eingeschlossenen Studien entsprach. Die Anwendung der Stimulation erfolgte in 4 Studien in einem randomisierten Cross-Over-Design (d.h. tDCS versus Scheinstimulation), einmal über eine einzige Anwendung im Abstand von 48 Stunden (Thibaut et al., 2014), in 2 Studien über 5 aktive Anwendungen an aufeinanderfolgenden Tagen versus Scheinstimulation im Abstand von 1 Woche (Estraneo et al., 2017; Thibaut et al., 2017), sowie in einer Studie mit 16 bis 20 aktiven Anwendungen innerhalb von 4 Wochen im häuslichen Setting (Martens et al., 2018). In 2 Studien wurden ausschließlich MCS-Patient*innen untersucht (Martens et al., 2018; Thibaut et al., 2017). In 2 Studien wurden 2 parallele Patient*innengruppen untersucht, die randomisiert entweder mit tDCS (i.g. n=23, davon 11 SRW und 12 MCS) oder Scheinstimulation (i.g. n=18, davon 8 SRW und 10 MCS) therapiert wurden (Wu et al., 2019; Zhang et al., 2017). Die Subgruppenanalyse zeigte einen positiven signifikanten Effekt auf die

CRS-R nur für eine anodale Stimulation des linken DLPFC bei Patient*innen im MCS (Hedges g=0.851, p<0.001).

Im Review erwähnt, aber aufgrund unzureichender Datenlage aus der Metaanalyse ausgeschlossen, wurde eine weitere Studie, in der 12 Patient*innen im SRW und 12 im MCS im Cross-Over-Design randomisiert und nach jeweils 2 Wochen Therapie mit echter Stimulation (2mA, 20min) und Scheinstimulation über dem linken DLPFC verblindet ausgewertet wurden (Cavinato et al., 2019). Nach der echten Stimulation zeigte sich lediglich in der MCS-Gruppe ein signifikant höherer Wert im Gesamtscore des Western NeuroSensory Stimulation Profile (WNSSP, t=2.27, p=0.04). In der CRS-R kam es in keiner der Gruppen nach beiden Stimulationen zu Veränderungen.

Außerhalb des systematischen Reviews wurden 5 weitere Studien identifiziert, in denen unter anderem der linke DLPFC bei Patient*innen im SRW und MCS stimuliert wurde (Angelakis et al., 2014; Carrière et al., 2020; Hermann et al., 2020; Zhang et al., 2020c; Zhang et al., 2020d). In der Studie von Angelakis et al. (2014) wurden 10 Patient*innen (7 SRW, 3 MCS) nach 5 Sitzungen Scheinstimulation mit 10 (5 x 1mA und 5 x 2mA) Sitzungen aktiver Stimulation abwechselnd entweder über dem linken DLPFC (F3) oder dem linken primären sensomotorischen Kortex (C3) stimuliert (Angelakis et al., 2014). Eine Woche nach der aktiven Stimulationsphase verbesserten sich alle MCS-Patient*innen in der CRS-R unabhängig von der Platzierung der aktiven Elektrode, im Follow-Up (4-12 Monate nach Stimulation) ergaben sich für 2 der MCS-Patient*innen weitere Verbesserungen bis zum Bewusstsein, wobei eine Person eine zusätzliche Stimulationsphase durchlaufen hatte. Keiner der Patient*innen im SRW zeigte nach der Stimulation eine Veränderung in der CRS-R. Carriere et al. (2020) untersuchten in einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie im Cross-Over-Design den Effekt einer einzelnen Sitzung aktiver tDCS (20 Min, 2mA) versus Scheinstimulation über dem linken DLPFC von 13 Patient*innen im MCS auf die CRS-R (Carrière et al., 2020). Auf Gruppenebene konnten die Daten von 10 Patient*innen eingeschlossen werden, wobei sich weder für die aktive Stimulation eine Veränderung ergab (Z = -1.39; p = 0.166) noch für die Scheinstimulation (Z = -1.27; p = 0.203). Auf Einzelfallebene zeigten sich heterogene Veränderungen. In einer größeren Gruppenstudie wurden 60 Patient*innen (24 SRW, 32 MCS und in 4 eMCS) einem Pre-Post-Studiendesign mit einer Anwendung aktiver tDCS (2mA, 20 Min) über dem linken DLPFC behandelt (Hermann et al., 2020). Insgesamt 12 (20%) der Patient*innen („Responder“) verbesserten sich unmittelbar nach Stimulation in der CRS-R, davon 4 (16,7%) der Patienten im SRW, 7 (21,9%) der Patient*innen im MCS und 1 Patient*in im eMCS. Keine der Patient*innen verschlechterte sich und auf Gruppenebene ergab sich eine signifikante Erhöhung des CRS-R-Scores (p = 0.002, Wilcoxon signed-rank test, effect size r = 0.28 [0.21–0.36]).

Kein signifikanter Effekt konnte für eine tDCS über dem rechten DLPFC (Wu et al., 2019), dem primär motorischen Kortex (Martens et al., 2019) und posterioren parietalen Kortex nachgewiesen werden (Huang et al., 2017). Nachdem sich in einzelnen Studien primär ein Effekt bei Patient*innen im MCS gezeigt hatte (Thibaut et al., 2014; Zhang et al., 2017), der sich in folgenden Studien an MCS-Patient*innen bestätigte (Cavinato et al., 2019; Martens et al., 2018; Thibaut et al., 2017), erfolgte eine zweite Subgruppenanalyse nach dem klinischen Ausgangsstatus der Patient*innen. Dabei konnte nur für Patient*innen, die sich bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses im MCS befanden, ein signifikanter Effekt auf die CRS-R nachgewiesen werden (Hedges g=0.851, p<0.001), nicht aber für Patient*innen im SRW (Hedges g=0.1202, p=0.784). Für einen Publikationsbias ergab sich jeweils kein Hinweis. Wenngleich die qualitativ hochwertige Studie von Thibaut et al. 2017 (Thibaut et al., 2017) eine klare Zunahme des Effekts auf den CRS-R über 5 Tage zeigte, der eine Woche nach abgeschlossener Stimulation noch anhielt, konnte ein Dosis-Wirkungseffekt der Anzahl der Stimulationen auf den CRS-R-Wert in der Metaanalyse weder über alle Patient*innen (p=0.95) noch für MCS alleine (p=0.38) nachgewiesen werden (Feng et al., 2020). Ein möglicher Effekt auf das Outcome nach 12 Monaten wurde in einer Studie nicht beobachtet (Thibaut et al., 2014) und konnte aufgrund der kleinen Untergruppen in einer weiteren Studie nach 3 Monaten nicht statistisch beurteilt werden (Wu et al., 2019). In der Studie mit 4-wöchiger Heimstimulation konnte ein signifikanter Effekt auf die CRS-R nur unmittelbar nach der 4-wöchigen Stimulation und nur in der Per-Protokoll-Analyse gezeigt werden (p=0.043), mit einem anhaltenden Trend zur Verbesserung nach 8 Wochen (p=0.060) (Martens et al., 2018). Relevante Nebenwirkungen wurden nicht (Angelakis et al., 2014; Carrière et al., 2020; Cavinato et al., 2019; Estraneo et al., 2017; Thibaut et al., 2014; Wu et al., 2019; Zhang et al., 2017) oder nur vereinzelt berichtet (Hautrötung sowohl nach aktiver als auch nach Scheinstimulation bei (Thibaut et al., 2017) und (Martens et al., 2018), sowie Müdigkeit 4-mal nach aktiver Stimulation und 1-mal nach Scheinstimulation und 1 epileptischer Anfall nach Scheinstimulation bei (Martens et al., 2018)).

Die Plausibilität der berichteten klinischen Outcome-Parameter wird durch eine Reihe von elektrophysiologischen Outcome-Parametern gestützt, wie einen Anstieg der P300-ERP in der MCS-Gruppe (Zhang et al., 2017) und „approximate“ und „cross-aproximate Entropy“ als Surrogat-Parameter des lokalen Informationsgehalts im EEG (Zhang et al., 2020c). In einer Studie an 13 Patient*innen (8 SRW, 5 MCS) wurde ein FDG-PET und ERPs vor 20 Therapiesitzungen mit anodaler tDCS-Stimulation des linken DLPFC durchgeführt und eine signifikante Korrelation der lokalen Glukoseaufnahme im Bereich des rechten Thalamus und rechten anterioren Cingulums mit dem CRS-R-Wert beschrieben (Zhang et al., 2020d). Auch hier wurde eine Zunahme des CRS-R nach der Stimulation ausschließlich in der MCS-Gruppe berichtet. In der Studie von Cavinato et al. (links anodale tDCS von 12 SRW und 12 MCS

Patient*innen, 10 Sitzungen a 20 min innerhalb 14 Tagen in einem Cross-Over-Design) erfolgte eine parallele EEG-Analyse des Frequenzbandspektrums, die zum einen eine Zunahme der Power im Betabereich und gleichzeitige eine Abnahme im Deltabereich frontal bei MCS-Patient*innen nach Stimulation zeigte und eine Zunahme der Kohärenz im Alpha- und Betabereich als Surrogat-Parameter für Konnektivität zwischen posterioren Arealen und frontoparietalen Arealen (Cavinato et al., 2019).

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.6.1

Trotz sehr unterschiedlicher Patient*innen-Kohorten und Studienprotokolle der vorliegenden Studien und trotz methodischer Schwächen, weisen die o.g. insgesamt 12 RCTs in der Zusammenschau aufgrund der konsistenten Ergebnisse auf einen positiven Effekt einer linksseitigen anodalen tDCS im Bereich des DLPFC hin, der in einer qualitativ hochwertigen Metaanalyse von 6 Studien mit nahezu identischen Stimulationsprotokollen signifikant bestätigt wird.

Subgruppenanalysen einzelner Studien und eine Metaanalyse des o.g. Patient*innenkollektivs bestätigen einen signifikanten Effekt nur bei MCS-Patient*innen. Ergebnisse von zusätzlichen elektrophysiologischen und bildgebenden Untersuchungen deuten auf eine ausreichende funktionelle Integrität von relevanten Netzwerkstrukturen als notwendige Voraussetzungen für einen Behandlungserfolg hin. Nachdem die tDCS vergleichsweise einfach anzuwenden ist und im Kontext anderer Erkrankungen bereits seit mehreren Jahren in der Routine sicher und weitestgehend nebenwirkungsfrei eingesetzt wird, entschließen wir uns angesichts der hohen klinischen Relevanz zu der Empfehlung, dass die Anwendung einer anodalen tDCS des linken DLPFC zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes bei MCS-Patient*innen durchgeführt werden sollte.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe sollte dabei eine ausreichende klinische Erfahrung in der Rehabilitation von Patient*innen mit DoC und mit der Anwendung der tDCS vorhanden sein. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten und in Analogie zu therapeutischer tDCS bei anderen Anwendungsbereichen wäre außerdem zu erwägen, die Stimulation mit einer gleichzeitigen bewusstseinsstimulierenden Therapie zu koppeln.

Evidenzbasiertes Statement 2.6.2

2.6.2	Evidenzbasiertes Statement	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **n.a.**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung kann derzeit weder eine Empfehlung für eine anodale tDCS motorischer Zielregionen noch dagegen gegeben werden.	

Evidenzgrad: 3 Qualität der Evidenz: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	(1) Martens G, Fregni F, Carriere M, Barra A, Laureys S, and Thibaut A. Single tDCS session of motor cortex in patients with disorders of consciousness: a pilot study. Brain Inj 2019, 33:1679–1683. Doi:10.1080/02699052.2019.1667537 (2) Martens G, Kroupic E, Bodiend Y, Frassoa G, Annena J, Cassola H, Barraa A, Martiala Ch, Gosseriesa O, Lejeunea N, Soria-Frischc A, Ruffinic G, Laureysa L, Thibau A. (2020). Behavioral and electrophysiological effects of network-based frontoparietal tDCS in patients with severe brain injury: A randomized controlled trial. Neuroimage Clinical 2020, 28:102426. Doi:10.1016/j.nicl.2020.102426 (3) Thibaut A, Piarulli A, Martens G, Chatelle C, and Laureys S. (2019). Effect of multichannel transcranial direct current stimulation to reduce hypertonia in individuals with prolonged disorders of consciousness: a randomized controlled pilot study. Ann. Phys. Rehabil. Med 2019, 62:418–425. Doi:10.1016/j.rehab.2019.05.009 (4) Straudi S, Valentina B, Mele S, Craighero L, Montis A, Fregni F, Lavezzi S & Basaglia N (2019): Bilateral M1 anodal transcranial direct current stimulation in post traumatic chronic minimally conscious state: a pilot EEG-tDCS study, Brain Injury 2019, 33(4):490-495. Doi:10.1080/02699052.2019.1565894.
	Konsensstärke: 100% (16/16)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.6.2.

Identifiziert wurden insgesamt 4 Studien, die tDCS motorischer Zielregionen untersuchten. In einem RCT wurde der Effekt einer einzelnen multifokalen anodalen tDCS über F3, F4, CP5 und CP6 (1 mA, Kathoden über FP2, FPz, O1, Oz) vs. Sham-Stimulation über Zielregionen des frontoparietalen Aufmerksamkeits-Netzwerks auf EEG-basierte Surrogat-Parameter der Informationsverarbeitung in einem Kollektiv von 46 Patient*innen im SRW, MCS und eMCS untersucht (Martens et al., 2020b). Dabei konnte kein Effekt auf die Ausprägung des EEG im Alpha-, Theta-, und Deltabereich nachgewiesen werden, während die Komplexität des EEG in niedrigen Frequenzbereichen (1–8 Hz) nach tDCS im Vergleich signifikant zunahm. Ein Effekt auf die CRS-R konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (p=0.2). Davon unabhängig beobachteten die Autor*innen bei MCS-Patient*innen eine negative Korrelation der initialen Komplexität im Thetabereich mit dem späteren Anstieg der CRS-R (r= -0.429, p = 0.02), der bei SRW-Patient*innen nicht nachgewiesen werden konnte. Auf Einzelfallebene wurden sowohl behaviorale Verbesserungen als auch Verschlechterungen beobachtet. Bei keiner der Patient*innen im SRW zeigten sich Veränderungen der CRS-R im Zusammenhang mit der Intervention.

Weitere Studien derselben Arbeitsgruppe fokussierten auf den Motorkortex als Stimulationsort. Konzeptionell wurden Verbesserung motorischer Leistungen als Voraussetzung angesehen, um Zeichen von Bewusstsein überhaupt erst nachweisbar zu machen. In einer Pilotstudie wurden 4 Patient*innen im SRW und 6 im MCS eingeschlossen (Martens et al., 2019). Nach jeweils einer einzelnen Sitzung aktiver (anodaler) und Sham-tDCS (randomisierte Reihenfolge) über dem motorischen Areal M1 der stärker betroffenen Hemisphäre zeigte sich auf Gruppenebene kein Effekt der Behandlung ($Z = -0.62$; $p = .55$; ES = 0.10), kein Effekt in der motorischen Subskala ($Z = 0.56$; $p = .75$) und kein Effekt des initialen Schweregrads ($Z = -0.26$; $p = .89$; ES = 0.06). Auf Einzelfallebene entwickelten allerdings zwei Patient*innen (1 SRW, 1 eMCS) nach aktiver tDCS ein weiteres Bewusstseinszeichen.

Thibaut et al. stimulierten in einem kleineren RCT (n=14) in jeweils einer Sitzung aktiv vs. Sham mit zwei Elektroden anodal (1 mA, 20 min) den linken und rechten präfrontalen Kortex und platzierten die Kathoden über M1 rechts und links (Thibaut et al., 2019a). Primäres Ziel war es, durch eine kathodale Hemmung über M1, den Hypertonus von Armen, Handgelenken und Fingerflexoren zu senken. Neben der Modified Ashworth Scale (mAS) für den Spastik-Schweregrad wurde die CRS-R sowie die relative Frequenzbandstärke (RBP) und Konnektivität zwischen einzelnen Elektrodenpaaren (weighted phase lag index, WPLI) im Ruhe-EEG bestimmt. Auf Gruppenebene zeigte sich lediglich im Bereich der Fingerflexoren eine Reduktion des Hypertonus, der durch vier „Responder“ getrieben wurde. Im Vergleich aktive vs. Sham-Stimulation ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied nachweisen. Bezüglich der CRS-R kam es zu keinen Veränderungen des Bewusstseinsstatus ($z = 1.223$; $P = 0.221$; $r = 0.23$). In der Gruppenanalyse konnte eine erhöhte Konnektivität (WPLI) im Beta2-Band (18-30 Hz) nach aktiver tDCS nachgewiesen werden, wobei die relativen Bandstärken im Thetaband und Konnektivität im Beta1-Band (12-18 Hz) bei Respondern erhöht waren (Subgruppenanalyse n=8, davon 4 „Responder“, $p<0.05$).

In einer kleineren Fallserie mit 10 Personen im MCS wurde über 10 Sitzungen bilateral über M1 (2 mA, 40 Min) stimuliert (Straudi et al., 2019). Neben der CRS-R wurden EEG-Daten direkt vor und nach der Stimulationsphase sowie in zwei Follow-Up-Untersuchungen erhoben. Nach 3 Monaten ergab sich im Gruppenmittel eine signifikante Zunahme in der CRS-R um zwei Punkte ($p=0.004$). 8/10 Proband*innen zeigten neue Bewusstseinszeichen. Limitationen der Studie waren die kleine Fallzahl sowie das Fehlen einer Kontrollbedingung, so dass der Effekt einer Spontanerholung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.6.2

Die Datenlage zur Stimulation motorischer Hirnareale ist heterogen und kann mehrheitlich keine klinisch-messbaren Effekte auf das Bewusstseinsniveau nachweisen. Lediglich in einigen

elektrophysiologischen Surrogat-Markern mit unklarer klinischer Relevanz ließen sich durch diesen Stimulationsort Veränderungen erkennen, die positiv interpretiert werden könnten. Da es auch konzeptionell sinnvoller erscheint, eher diejenigen Hirnareale zu stimulieren, die in bewusstseinsrelevante Netzwerke integriert sind, kann daher zusammenfassend auf der Basis der derzeitigen Evidenz weder eine Empfehlung für eine tDCS von motorischen Hirnarealen ausgesprochen werden noch dagegen, so dass auf ihren Einsatz verzichtet werden kann.

Empfehlung 2.6.3

2.6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **0 ⇔**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung kann eine anodale tDCS im Bereich des Präkuneus (Parietallappen) über mindestens 5 Tage erwogen werden, um den Bewusstseinszustand zu verbessern.	
Evidenzgrad: 3 Qualität der Evidenz: Niedrig ⨁⨁⨀⨀	(1) Guo Y, Bai Y , Xia X , Li J, Wang X, Dai Y, Dang Y, He J, Liu C, Hui Zhang H. Effects of Long-Lasting High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Chronic Disorders of Consciousness: A Pilot Study, Front Neurosci 2019, 30;13:412. Doi:10.3389/fnins.2019.00412. (2) Huang W, Wannez S, Fregni F, Hu X, Jing S, Martens G, He M, Di H, Laureys S, Thibaut A. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: A sham-controlled randomized clinical trial. Brain Stimul. 2017, 10(3):718-720. Doi:10.1016/j.brs.2017.02.001. (3) Wang X, Guo Y, Zhang Y, Li J, Gao Z, Li Y, Zhou T, Zhang H, He J, Cong F. Combined Behavioral and Mismatch Negativity Evidence for the Effects of Long-Lasting High-Definition tDCS in Disorders of Consciousness: A Pilot Study. Front Neurosci 2020, 14:381. Doi:10.3389/fnins.2020.00381. (4) Zhang R, Zhang L, Guo Y, Shi L, Gao J, Wang X, Hu Y. Effects of High-Definition Transcranial Direct-Current Stimulation on Resting-State Functional Connectivity in Patients With Disorders of Consciousness. Front Hum Neurosci. 2020 Sep 23;14:560586. doi:10.3389/fnhum.2020.560586.	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.6.3.

In 4 Studien wurde der Effekt einer parietalen anodalen tDCS im Bereich des Präkuneus (Pz) untersucht, davon einmal im Rahmen einer RCT (Huang et al., 2017) und dreimal im Rahmen von Beobachtungsstudien (Guo et al., 2019; Wang et al., 2020b; Zhang et al., 2020b).

In der RCT von Huang et al. wurden insgesamt 33 Patient*innen mit MCS an 5 aufeinander folgenden Tagen anodal über dem Präkuneus stimuliert (2 mA, Kathode rechts supraorbital) (Huang et al., 2017). Die Stimulation erfolgte in einem randomisierten Cross-Over-Design mit 5 Tagen Auswasch-Phase und Messung der CRS-R vor der Stimulation, nach 5 Tagen sowie nach 10 Tagen. Dabei konnte lediglich nach 5 Tagen eine signifikante Besserung nachgewiesen werden (Effektstärke 0,31, p=0.012), nicht jedoch nach 10 Tagen (p=0.135). Dementsprechend waren die Ausgangswerte vor der zweiten Stimulation bzw. Scheinstimulation nicht unterschiedlich (p=0.28). Klinisch zeigten 9 Patient*innen (27%) in der aktiven Bedingung eine signifikante Verbesserung ihres Zustandes im Vergleich zu 2 in der Plazebogruppe (6%) (p=0.04, Fisher's exact test). Ein Vergleich der Effekte mit den Ergebnissen einer Vorstudie ergab stärkere Effekte (Effektstärke 0.43 vs 0,31) und eine höhere Anzahl an Patient*innen mit relevanter klinischer Verbesserung (Responder 56% vs 27%) für die präfrontale Stimulation (Thibaut et al., 2014).

In 3 Beobachtungsstudien, die primär den Effekt von tDCS auf EEG-basierte Parameter adressierten, wurden unterschiedliche Patient*innen-Kollektive einer chinesischen neurochirurgischen Klinik ohne Kontrollbedingung und ohne Vergleichsgruppe untersucht und moderate Effekt einer anodalen Stimulation im Bereich des Präkuneus (Pz) auf die CRS-R beobachtet (Guo et al., 2019; Wang et al., 2020b; Zhang et al., 2020b). In allen Studien erfolgte eine sog. hochdefinierte tDCS mit einer anodalen Stimulation des Präkuneus über Pz (2 mA) und einer ringförmigen radialen Verteilung der Kathoden um Pz (Cz, P3, P4, POz) mit 2 Stimulationen / Tag a 20 Minuten an 14 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Messungen erfolgten in allen Studien vor der Intervention (T0), nach der ersten Stimulation (T1), nach 7 Tagen (T2) und 14 Tagen (T3).

In der ersten Studie wurden 11 Patient*innen untersucht (6 MCS, 5 SRW), davon zeigten 9 Patient*innen (72%) eine Zunahme des CRS-R nach 14 Tagen (alle 6 MCS und 3 SRW, T2 $p<0.05$, T3 $p<0.01$) (Guo et al., 2019). Davon entwickelten sich 6 Patient*innen von initial MCS-Minus zu MCS-Plus. Von den SRW-Patient*innen erreichte niemand eine signifikante klinische Zustandsbesserung. Die eigentliche Zielgröße war die Messung der Kohärenz im EEG mittels Berechnung der spektralen Cross-Korrelation und normalisierten Power-Spektren. Dabei wurde eine Abnahme der Kohärenz im Deltabereich zwischen zentralen und parietalen Arealen (T3) sowie zwischen den Hemisphären frontal und zentral beobachtet (T2 und T3, alle $p<0.05$).

In der zweiten Studie wurden 11 Patient*innen (2 SRW, 9 MCS) untersucht und eine signifikante Zunahme der CRS-R nach 14 Tagen bei allen Patient*innen beobachtet (Effekt nach 7 Tagen Cohen's d=1.324, p=0.016; nach 14 Tagen Cohen's d=2.067, p=0.004), wovon 4

Patient*innen eine klinisch relevante Verbesserung zeigten (1 SRW zu MCS-Minus, 3 MCS-Minus zu MCS-Plus) (Wang et al., 2020b). Darüber hinaus wurden auditorisch evozierte Potenziale (AEP) unter Präsentation eines auditiven Oddball-Paradigmas gemessen. Dabei zeigte sich eine signifikante Zunahme der sog. Mismatch Negativität (MMN) als Surrogat-Parameter für eine höhere auditorische Wahrnehmung nach allen Zeitpunkten (T1 Cohen's d=2.857, p=0.048; T2 Cohen's d=4.285, p=0.004; T3 Cohen's d=3.943, p=0.011).

In der dritten Studie wurden insgesamt 35 Patient*innen (20 MCS 30-320 Tage nach Schädigung; 15 SRW, 30-240 Tage nach Hirnschädigung) mit dem gleichen Stimulations- und Testprotokoll untersucht, das sich laut Veröffentlichung lediglich darin unterschied, dass die Stimulation hier jeweils vormittags und nachmittags erfolgte (Zhang et al., 2020b). Diesmal lag der Fokus auf einer graphentheoretischen Analyse des Ruhe-EEG mit Untersuchung verschiedener Netzwerkparameter, wie des durchschnittlichen Clustering-Koeffizienten, der Globalen Effizienz und des sog. debiased weighted phase lag index (dWPLI) als Maß für die (spektrale) Konnektivität zwischen Elektrodenpaaren. Klinisch zeigten nach 14 Tagen (T3) 11 der 20 Patient*innen (55%) eine Verbesserung von MCS-Minus zu MCS-Plus, und 5 der 15 SRW-Patient*innen (33%) eine Verbesserung zu MCS-Minus (4) bzw. MCS-Plus (1), wobei die Zunahme der CRS-R nur nach 14 Tagen bei den MCS-Patient*innen signifikant war ($p<0.05$, FDR-corrected). In einer Follow-Up-Untersuchung, deren Zeitintervall leider nicht angegeben wurde, hatten 12 der MCS-Patient*innen und 4 der SRW-Patient*innen das Bewusstsein wiedererlangt, von denen wiederum 75% der Patient*innen bereits in der Studie eine Verbesserung des CRS-R gezeigt hatten. Was die EEG-basierten Netzwerkparameter betrifft, wurde bei den MCS-Patient*innen eine signifikante Zunahme des Clustering-Koeffizienten und der Globalen Effizienz im Beta- und Gamma-Band beobachtet, während die Globale Effizienz im Delta-Band abnahm (alle $p<0.05$, FDR-corrected).

Trotz der konsistenten Beobachtung einer Verbesserung des Bewusstseinszustandes während der 14-tägigen tDCS in allen 3 Studien, kann am Ende in Ermangelung einer Kontrollbedingung und eines Vergleichskollektivs eine Spontanerholung und Gruppeneffekt durch eine a priori bessere Prognose der MCS–Patient*innen nicht ausgeschlossen werden, zumal insbesondere die MCS-Patient*innen teilweise ein sehr kurzes Intervall nach Hirnschädigung von minimal 8 Tagen bis zu 3 Monaten aufwiesen.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.6.3

Aufgrund einer niedrigen methodischen Qualität der zur Verfügung stehenden Studien kann keine klare Empfehlung für eine Anwendung der tDCS in parietalen Hirnregionen gegeben werden. Angesichts der etablierten Rolle frontoparietaler Netzwerke bei der bewussten Wahrnehmung von sensorischen Reizen erscheint der Ansatz einer tDCS parietaler Areale

dennoch plausibel, so dass eine anodale Stimulation im Bereich des Präkuneus, angesichts der ansonsten, wie in den anderen tDCS-Studien auch, guten Verträglichkeit und Sicherheit, erwogen werden kann. Dabei sollte eine Anwendung vorzugsweise im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen, um die Wirksamkeit zu überprüfen und optimalen Stimulationsbedingungen weiterzuentwickeln.

2.6.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Empfehlung 2.6.4

2.6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **0 ⇔**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung kann eine serielle rTMS des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) oder des Gyrus angularis mit einer Stimulationsfrequenz von 10Hz oder 20Hz und einer Behandlungsmenge von 10-20 Stimulationen zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes erwogen werden, wenn die Kontraindikationen beachtet werden.	
Evidenzgrad: 3	(1) Xia X, Bai Y, Zhou Y, Yang Y, Xu R, Gao X, Li X, He J. Effects of 10 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Disorders of Consciousness. Front Neurol. 2017 May 3;8:182. doi: 10.3389/fneur.2017.00182. PMID: 28515709; PMCID: PMC5413493. (2) Ge X, Zhang Y, Xin T, Luan X. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the vegetative state. Exp Ther Med. 2021 Mar;21(3):206. doi: 10.3892/etm.2021.9626. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33500699; PMCID: PMC7818534. (3) Xie Y, Zhang T. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves consciousness disturbance in stroke patients: A quantitative electroencephalography spectral power analysis. Neural Regen Res. 2012 Nov 5;7(31):2465-72. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.31.008. PMID: 25337097; PMCID: PMC4200721. (4) He R, Fan J, Wang H, Zhong Y, Ma J. Differentiating Responders and Non-responders to rTMS Treatment for Disorder of Consciousness Using EEG After-Effects. Front Neurol. 2020 Nov 20;11:583268. doi: 10.3389/fneur.2020.583268. PMID: 33329325; PMCID: PMC7714935. (5) Legostaeva L, Poydasheva A, Iazeva E, Sinitsyn D, Sergeev D, Bakulin I, Lagoda D, Kremneva E, Morozova S, Ryabinkina Y, Suponeva N, Piradov M. Stimulation of the Angular Gyrus Improves the Level of	
Qualität der Evidenz: Niedrig ⊕⊕⊖⊖		

	Consciousness. Brain Sci. 2019 May 6;9(5):103. doi: 10.3390/brainsci9050103. PMID: 31064138; PMCID: PMC6562708.
	Konsensstärke: 100% (18/18)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.6.4.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Neuromodulation. Wir konnten 4 Studien identifizieren, die alle von Arbeitsgruppen aus China durchgeführt wurden, die den Effekt einer seriellen, stimulierenden (höhere Frequenz) rTMS auf DoC-Patient*innen untersucht und dabei den linken (n=2) oder den rechten (n=2) DLPFC als Zielregion stimuliert haben. Bei 3 Studien wurde jeweils eine Kohorte von i.g. n=51 SRW-/MCS-Patient*innen in einem Pre-Post-Studiendesign mit der Intervention behandelt, eine Kontrollgruppe gab es nicht (He et al., 2020; Xia et al., 2017; Xie & Zhang, 2012). Die Intervention bestand aus 20 Stimulationssitzungen (1 x täglich) mit einer Stimulationsfrequenz von entweder 10 Hz (n=2) oder 20 Hz (n=1) über i.g. 3-4 Wochen. Eine weitere Follow-Up-Untersuchungen gab es in keiner der Studien. In einer Studie zeigten 40% der SRW-Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns durchschnittlich 5 Monate im SRW waren, eine signifikante Verbesserung des Bewusstseinszustandes („Responder“), gemessen mit der CRS-R (ca. Verdoppelung des Baseline-CRS-R-Wertes) (He et al., 2020). In einer weiteren Studie mit noch chronischeren Patient*innen (im Durchschnitt 8 Monate nach der Hirnschädigung) führte die rTMS des linken DLPFC insbesondere bei MCS-Patient*innen zu einem Anstieg der CRS-R und bei 3 Patient*innen zu einer Verbesserung der Bewusstseinsdiagnose (Xia et al., 2017). Die dritte Studie untersuchte eine „frühe“ (Im Durchschnitt 49 Tage nach Hirnschädigung) Gruppe von DoC-Patient*innen in Folge eines Schlaganfalles und berichtete eine auf dem Gruppenlevel signifikante Verbesserung der CRS-R um maximal 4 Punkte (Xie & Zhang, 2012).

In einer retrospektiven Studie wurde eine Gruppe von 15 SRW-Patient*innen mit rTMS behandelt und mit einer Gruppe von 17 SRW-Patient*innen verglichen, die nicht behandelt wurden, da die Angehörigen hierzu kein Einverständnis gegeben hatten (Ge et al., 2021). Aufgrund unvollständiger Angaben in der Publikation bleibt es unklar, zu welchem Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf die Patient*innen behandelt wurden, aber es scheint sich um eine sehr frühe Kohorte zu handeln mit Beginn der 3-wöchigen Behandlung bereits 2 Wochen nach der Hirnschädigung. Die rTMS-Gruppe verbesserte sich signifikant mehr in der CRS-R als die Kontrollgruppe und 87% der SRW-Patient*innen in der rTMS-Gruppe verbesserten sich zu einem MCS-Minus (im Vergleich dazu nur 29% der Patient*innen der Kontrollgruppe).

Eine weitere Arbeitsgruppe aus Russland stimulierte den linken Gyrus angularis mit 20 Hz für 2 Wochen ohne eine Kontrollgruppe (Legostaeva et al., 2019). Nach einer stabilen klinischen Ausgangslage (Zeit seit Schädigung ca. 20 Monate) verbesserten sich 86% der 22 MCS-Patient*innen in der CRS-R um durchschnittlich 2 Punkte, während es in der SRW-Gruppe zu keiner Verbesserung kam.

Teilweise scheinen MCS-Patient*innen mehr von einer rTMS zu profitieren als SRW-Patient*innen, aber hier bleibt die Datenlage heterogen. Gleiches gilt für die Frage, ob bestimmte Ätiologien der Hirnschädigung mehr profitieren als andere. Insgesamt ist die methodische Qualität der Studien als gering einzuschätzen.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.6.4

Die 4 identifizierten Studien haben große methodische Schwächen aber weisen insgesamt konsistent auf einen positiven Effekt einer rTMS-Behandlung mit Zielregion DLPFC oder Gyrus Angularis hin. Obwohl in 3 der 4 Studien keine Kontrollgruppe untersucht wurde, erlaubt die Studiendurchführung in einer chronischen Krankheitsphase mit einer stabilen klinischen Ausgangslage doch eine gewisse Beurteilung eines Effektes der seriellen rTMS. Die rTMS war bei Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. keine Patient*innen mit instabiler Epilepsie) sicher und führte zu keinen relevanten Nebenwirkungen oder Komplikationen. Die rTMS ist ein Verfahren, das bereits jetzt in einigen Kliniken im deutschsprachigen Raum zum Einsatz kommt und das bei z.B. psychiatrischen Indikationen bereits sicher angewendet wird. Daher entschließen wir uns trotz des geringen Vertrauens in die methodische Qualität der Studien zu einer offenen Empfehlung, dass die Anwendung der rTMS zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes erwogen werden kann.

Empfehlung 2.6.5

2.6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B- ⇓**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte eine singuläre oder serielle rTMS primär motorischer Areale zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes derzeit außerhalb von klinischen Studien nicht durchgeführt werden.	
Evidenzgrad: 2	(1) Liu X, Meng F, Gao J, Zhang L, Zhou Z, Pan G, Luo B. Behavioral and Resting State Functional Connectivity Effects of High Frequency rTMS on Disorders of Consciousness: A Sham-Controlled Study. Front Neurol. 2018 Nov 21;9:982. doi: 10.3389/fneur.2018.00982. PMID: 30519211; PMCID: PMC6258881.	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖		

	(2) Feng Y, Zhang J, Zhou Y, Bai Z, Yin Y. Noninvasive brain stimulation for patients with a disorder of consciousness: a systematic review and meta-analysis. Rev Neurosci. 2020 Aug 26:/j/revneuro.ahead-of-print/revneuro-2020-0033/revneuro-2020-0033.xml. doi: 10.1515/revneuro-2020-0033. Epub ahead of print. PMID: 32845870. (Review/Meta-Analyse)
	Konsensstärke: 100% (18/18)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.6.5.

Eine Metaanalyse (Feng et al., 2020) und eine kleine Cross-Over-Studie (Liu et al., 2018) untersuchten den Effekt einer rTMS mit 5Hz oder mit 20Hz auf das linke primäre motorische Kortexareal (M1). Die Metaanalyse basiert auf 3 RCTs, die alle eine Sham-Kontrollgruppe aufwiesen und im Cross-Over-Design durchgeführt wurden. Keine der Studien konnte auf Gruppenniveau einen positiven Effekt einer rTMS auf den Bewusstseinszustand, gemessen mittels CRS-R, nachweisen. Bei einer Person, die als Responderin gewertet wurde, kam es zu einer Verbesserung des Bewusstseinszustandes von SRW hin zu MCS in zeitlichem Zusammenhang mit der echten rTMS. In einer weiteren Studie überwand eine Person im MCS nach einem SHT das MCS (eMCS). Die rTMS war in allen Studien sicher. Insgesamt basieren Metaanalyse und die verwendete Einzelstudie auf der Analyse von n=34 Patient*innen.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.6.5

Die insgesamt 4 Studien mit einer moderaten methodischen Qualität ergaben keinen Hinweis auf eine Wirksamkeit der rTMS mit motorischem Zielareal für eine Verbesserung des Bewusstseinszustandes. Auch wenn die Intervention sicher zu sein scheint, sollte die rTMS mit motorischem Zielareal derzeit daher außerhalb von klinischen Studien, die beispielsweise auf eine am individuellen Schädigungsmuster ausgerichtete, pathophysiologisch-orientierte Stimulation ausgerichtet sind, nicht durchgeführt werden, da es hierfür keinen systematischen Wirksamkeitsnachweis gibt.

2.6.3 Tiefe Hirnstimulation (THS)

Empfehlung 2.6.6

2.6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **0 ⇔**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung kann eine tiefe Hirnstimulation zur Verbesserung des	

	Bewusstseinszustandes derzeit nur im Rahmen kontrollierter Studien oder als individueller Heilversuch in spezialisierten Zentren unter Einbeziehung ethischer Beratung erwogen werden.
Evidenzgrad: 3 Qualität der Evidenz: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	(1) Vanhoecke J & Hariz M. (2017). Deep brain stimulation for disorders of consciousness: Systematic review of cases and ethics. Brain Stimulation, 10, 1013-1023. (2) Lemaire JJ, Sontheimer A, Pereira B. et al. (2018). Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness. Annals of Clinical and Translational Neurology 5(11), 1372 -1384. (3) Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, Fritz B,Eisenberg B, Biondi T, O'Connor J, Kobylarz EJ, Farris S, Machado A, McCagg C, Plum F, Fins JJ, Rezai AR. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. Nature. 2007 Aug 2;448(7153):600-3. doi: 10.1038/nature06041.
	Konsensstärke: 100% (17/17)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.6.6.

Bereits vor Jahrzehnten und seither wiederholt berichtete eine japanische Arbeitsgruppe von mehreren Patient*innen, bei denen nach einer akuten Hirnschädigung eine chronische tiefe Hirnstimulation (tHS) mit Zielregionen in der Formatio reticularis im Mesenzephalon und/oder im Thalamus durchgeführt wurde (Tsubokawa et al., 1990; Yamamoto et al., 2010). Einige Patient*innen im SRW schienen hierdurch wieder eine Kontaktfähigkeit zu erreichen, wobei es keine Kontrollbedingung gab und die Patient*innen so früh (3-6 Monate) nach der Hirnschädigung eingeschlossen wurden, dass potenzielle therapeutische Effekte nicht vom spontanen Erkrankungsverlauf unterschieden werden konnten. Zu dieser Einschätzungen kommt auch die eingeschlossene systematische Übersichtsarbeit zum Stellenwert der THS bei Patient*innen mit schweren Bewusstseinsstörungen nach akuter Hirnschädigung (Vanhoecke & Hariz, 2017).

Viel Beachtung fand ein methodisch hervorragend durchgeführter Einzelfallbericht, der für diese Leitlinie als experten-beigesteuerte Literatur mit berücksichtigt wurde, obwohl er die Einschlusskriterien unserer systematischen Literaturrecherche nicht erfüllte (Schiff et al., 2007). In dieser Studie wurden bei einem 38jährigen Mann, der nach einem SHT für ca. 6 Jahre ohne weitere Besserungsdynamik in einem MCS-Minus lebte, bilateral Elektroden in den zentralen Thalamus implantiert. In einem doppel-blinden Cross-Over-Design wurde mit standardisierten Methoden (CRS-R) der Grad der Bewusstseinsstörung gemessen, während der Stimulator der tHS entweder an- oder ausgeschaltet wurde. Die statistische Auswertung ergab, dass der Patient während der Stimulationsphasen ein höheres Verhaltensniveau

(funktionelle Kommunikation, Befolgen von Aufforderungen, orale Ernährung) erreichte als während der Phasen ohne Stimulation. Am Ende der 6-monatigen Studienphase blieben die erreichten Fortschritte teilweise auch außerhalb der Stimulationsphasen bestehen.

In einer 11-monatigen prospektiven Observationsstudie wurden 5 Patient*innen (1 x SRW, 4 x MCS, überwiegend SHT) zunächst verblindet in einem Cross-Over-Design in 6 Wochen Stimulationsphase mit tHS oder Nicht-Stimulationsphase randomisiert, gefolgt von einer 5monatigen nicht mehr verblindeten Stimulationsphase (Lemaire et al., 2018). Stimulationsorte waren der Globus pallidus und der Thalamus. 2 Patient*innen – eine Person im SRW und eine im MCS – wiesen unter Stimulation verbesserte durchschnittliche CRS-R-Werte auf und zeigten einen vermehrten kortikalen Glukose-Metabolismus im Zusammenhang mit der tHS.

Eine andere prospektive, nicht-verblindete tHS-Observationsstudie screente 40 Patient*innen, von denen dann nur 5 die Einschlusskriterien für die Thalamusstimulation erfüllten, die dann auch nur bei 3 Patient*innen durchgeführt wurde (Magrassi et al., 2016). Im zeitlichen Zusammenhang mit der THS kam es zu einer geringfügigen Verbesserung der CRS-R um 1-3 Punkte. Eine umfassende Übersichtsarbeit zu therapeutischen Optionen bei Patient*innen mit schweren DoC in Folge einer akuten Hirnschädigung kam angesichts dieser Ergebnisse zu der Einschätzung, dass die tHS prinzipiell nur für wenige Patient*innen in einem chronischen DoC-Stadium geeignet ist und dass die erwartbaren Therapieeffekte allenfalls nur graduell sind (Thibaut et al., 2019b).

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.6.6

Für die tHS fehlen Befunde zu geeigneten Indikationskriterien und Differenzierungen hinsichtlich der Stimulations-Areale. Auch wenn es vereinzelt Fallberichte bzw. teilweise methodisch gute Observationsstudien gibt, die einen geringen Therapieeffekt nahelegen, so fehlen bisher doch vollständig Studien mit einer echten Kontroll- bzw. Sham-Stimulationsgruppe. Daher ist der Therapieeffekt der tHS für die Leitliniengruppe nicht sicher einschätzbar.

In Relation zur Schwere des Eingriffs und der relevanten Komplikationen sowie aufgrund der uneinheitlichen Datenlage, kann derzeit keine eindeutige Empfehlung zur Behandlung von bewusstseinsgestörten Patienten mittels tHS ausgesprochen werden. Die Methode erscheint allerdings konzeptionell weiterhin sinnvoll, so dass Behandlungen im Rahmen randomisierter klinischer Studien und unter Würdigung der komplexen ethischen Situation möglich erscheinen.

2.6.4 Nervus Medianus-Stimulation (NMS)

Evidenzbasiertes Statement 2.6.7

2.6.7	Evidenzbasiertes Statement	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **n.a.**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung kann weder eine Empfehlung für eine N.-medianus-Stimulation noch dagegen gegeben werden.	
Evidenzgrad: 4 Qualität der Evidenz: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	(1) Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J, Murie-Fernandez M, Aubut JA, Foley N, Salter K, Bayley M, Marshall S, Teasell R. Acute management of acquired brain injury Part III: an evidence-based review of interventions used to promote arousal from coma. Brain Inj. 2010;24(5):722-9. doi: 10.3109/02699051003692134. PMID: 20334468.	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

Hintergrundtext zu Statement 2.6.7

Die elektrische Stimulation des N. medianus (NMS) kann zu einem Anstieg des zerebralen Blutflusses führen und zu einer vermehrten EEG-Aktivität (Cooper et al., 1999). Wir identifizierten eine systematische Übersichtsarbeit, die sich mit einem therapeutischen Effekt einer NMS auf den Bewusstseinszustand beschäftigte und drei entsprechende Studien umfasste (Meyer et al., 2010). Die methodisch beste Studie schloss 10 SHT-Patient*innen bereits in den ersten 3 Tagen nach einem SHT ein und behandelte 6 davon mit einer 8-stündigen kontinuierlichen NMS pro Tag für 2 Wochen und verglich dies mit den 4 Sham-behandelten Patient*innen (Peri et al., 2001). Gemessen mit der GCS erwachte die Interventionsgruppe im Durchschnitt 2 Tage früher, was jedoch nicht signifikant war. Die eingeschlossenen Studien untersuchten jeweils eine Behandlung in der Akutphase und somit außerhalb des Fokus dieser Leitlinie. Die entsprechende Arbeitsgruppe zu dieser PICO-Frage konnte keine anderen Studien identifizieren, die den Einschlusskriterien entsprochen haben. Auch eine aktuellere systematische Übersichtsarbeit erwähnte die NMS nicht als mögliche Behandlungsoption für DoC-Patient*innen ab der subakuten Krankheitsphase (Thibaut et al., 2019b).

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.6.7

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien dieser Leitlinie entsprachen. Auch wenn die kontinuierliche NMS seit Jahrzehnten immer wieder im Kontext der Behandlung von DoC-Patient*innen in der wissenschaftlichen Literatur erscheint, sah sich die Leitliniengruppe nicht in der Lage, auf Basis dieser Literatur eine Empfehlung abzugeben.

Es zeigen sich jedoch mögliche Signale in Richtung positiver Effekte einer NMS in der akuten Krankheitsphase (erste Tage nach einer Hirnschädigung), die jedoch thematisch außerhalb dieser Leitlinie liegen.

2.6.5 Spinale Stimulation

Evidenzbasiertes Statement 2.6.8

2.6.8	Evidenzbasiertes Statement	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **n.a.**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung kann weder eine Empfehlung für eine spinale Stimulationsbehandlung noch dagegen gegeben werden.	
Evidenzgrad: 4 Qualität der Evidenz: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	(1) Della Pepa GM, Fukaya C, La Rocca G, Zhong J, Visocchi M. Neuromodulation of vegetative state through spinal cord stimulation: where are we now and where are we going? Stereotact Funct Neurosurg. 2013;91(5):275-87. doi: 10.1159/000348271. Epub 2013 Jun 22. PMID: 23797266. (2) Xu Y, Li P, Zhang S, Wang Y, Zhao X, Wang X, Wang W. Cervical Spinal Cord Stimulation for the Vegetative State: A Preliminary Result of 12 Cases. Neuromodulation. 2019 Apr;22(3):347-354. doi: 10.1111/ner.12903. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30548939.	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.6.8.

Mehrere Hundert Patient*innen im SRW wurden bisher mit einer spinalen Stimulation (spinal cord stimulation, SCS) behandelt, bei der überwiegend epidurale Elektroden auf Höhe C2-C4 implantiert wurden (Della Pepa et al., 2013). Wir identifizierten eine systematische Übersichtsarbeit, die i.g. 10 einzelne Fallserien oder Fallberichte mit i.g. 308 Patient*innen überwiegend aus Asien auswertete (Della Pepa et al., 2013). Die Proband*innen wurden kongruent zu unseren Einschlusskriterien in der subakuten oder chronischen Krankheitsphase mit SCS behandelt. Insgesamt wurde bei ca. 50% eine gewisse klinische Verbesserung berichtet. Die Bedeutung dieses Befundes ist jedoch wegen erheblicher methodischer Schwächen nicht zu beurteilen, da – soweit durch uns zu beurteilen – weder Kontrollgruppen noch eine Sham-Stimulation verwendet wurden. Die klinische Verbesserungsrate mag demnach auch alleine durch den spontanen Remissionsverlauf erklärt sein.

Auch eine aktuellere Fallserie mit 12 Patient*innen im SRW berichtete über eine SCS und eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten (Xu et al., 2019). Die CRS-R-Werte

verbesserten sich in dieser Zeit von durchschnittlich 6 auf 11 Punkte, wobei 3 mal ein eMCS und 2 mal ein MCS erreicht wurde. Auch in dieser Studie gab es keine Kontrollbedingung, so dass die beobachteten klinischen Verbesserungen nicht vom Spontanverlauf abgegrenzt werden können.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.6.8.

Auch wenn mittlerweile Hunderte Patient*innen – insbesondere in Asien – mit der SCS zur Verbesserung des Bewusstseinszustanden behandelt wurden, erlaubt die zur Verfügung stehende wissenschaftliche Literatur keine Beurteilung der Wirksamkeit dieser Intervention, da es keine Kontrollgruppen gab. Daher sieht sich die Leitliniengruppe nicht in der Lage, hierzu eine Empfehlung abzugeben. Einschränkend muss auch festgehalten werden, dass ein Teil der Studien zur SCS weder in Englischer noch in deutscher Sprache zur Verfügung stand.

2.7 Sonstige Interventionen zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes

Dieses Kapitel behandelt folgende Schlüsselfrage:

PICO-Frage 6	Welche sonstigen Verfahren (z.B. Akupunktur, hyperbare Sauerstofftherapie) führen bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung (Koma, SRW, MCS, CMD) aufgrund einer akuten Hirnschädigung (Latenz > 28 Tage) im Vergleich zu Plazebo oder zur Standardtherapie oder zur Nicht-Behandlung oder zu einer anderen Intervention zu einer klinisch messbaren Verbesserung des Bewusstseinszustandes?

Da die Suchstrategie der systematischen Literatursuche keine bestimmten Interventionen zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes beinhaltete bzw. vorgab, sondern vollständig offen und unvoreingenommen war (s. Leitlinienreport) wurden auch seltene Interventionen erfasst, die keiner anderen Kategorie zuzuordnen waren. Diese sonstigen Verfahren werden in diesem Kapitel dargestellt.

2.7.1 Laserbehandlung und transkranielle Stoßwellentherapie

Evidenzbasiertes Statement 2.7.1

2.7.1	Evidenzbasiertes Statement	Stand (2022)
Empfehlungsgrad:	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung	

n.a.	kann weder eine Empfehlung für eine Laserbehandlung (N-LT) oder transkranielle Stoßwellentherapie (F-SWT) noch dagegen gegeben werden
Evidenzgrad: 3	(1) Werner C, Byhahn M, Hesse S. Non-invasive brain stimulation to promote alertness and awareness in chronic patients with disorders of consciousness: Low-level, near-infrared laser stimulation vs. focused shock wave therapy. Restor Neurol Neurosci. 2016 Apr 11;34(4):561-9. doi: 10.3233/RNN-150624. PMID: 27080072.
Qualität der Evidenz: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	
	Konsensstärke: 100% (16/16)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.7.1

In einer kleinen Studie aus Deutschland wurden 16 Patient*innen (14 SRW, 2 MCS) in einem chronischen DoC-Stadium (mehrere Jahre nach der Schädigung) für 4 Wochen entweder transkraniell mit Nahinfrarot-Lasertherapie (N-LT) oder mit fokussierten Stoßwellen (F-SWT) behandelt (Werner et al., 2016). Während dieser Intervention wurde ein Rehabilitationsprogramm entweder in einer spezialisierten Pflegeeinrichtung oder in einer Rehabilitationseinrichtung durchgeführt. Insgesamt kam es bei mehreren Patient*innen zu einer Verbesserung der CRS-R-Werte um mehrere Punkte, wobei sich die beiden Gruppen nicht voneinander unterschieden.

Begründung des Empfehlungsgrades zu 2.7.1

In der einzigen Studie, die wir zu dieser seltenen Art der Intervention fanden, gab es keine Kontrollgruppe ohne Intervention oder ohne Rehabilitation, so dass es der Leitliniengruppe nicht möglich war zu entscheiden, ob eine der Interventionen oder gar beide wirksam waren. Somit sahen wir uns nicht in der Lage, eine Empfehlung abzugeben.

2.7.2 Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT)

Evidenzbasierte Statement 2.7.2

2.7.2	Evidenzbasiertes Statement	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **n.a.**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung kann weder eine Empfehlung für die hyperbare Sauerstofftherapie noch dagegen gegeben werden	
Evidenzgrad: 4	(1) Liu JT, Lee JK, Tyan YS, Liu CY, Chen YH, Lin TB. Neuromodulation on cervical spinal cord combined with hyperbaric oxygen in comatose	
Qualität der Evidenz:		

Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	patients--a preliminary report. Surg Neurol. 2009 Dec;72 Suppl 2:S28-34; discussion S34-5. (2) Sankaran R, Radhakrishnan K, Sundaram KR. Hyperbaric oxygen therapy in patients with hypoxic ischemic encephalopathy. Neurol India. 2019 May-Jun;67(3):728-731. (3) Sahni T, Jain M, Prasad R, Sogani SK, Singh VP. Use of hyperbaric oxygen in traumatic brain injury: retrospective analysis of data of 20 patients treated at a tertiary care centre. Br J Neurosurg. 2012 Apr;26(2):202-7.
	Konsensstärke: 100% (15/15)

Hintergrundtext zu 2.7.2.

Zwei Fall-Kontrollstudien untersuchten den Effekt einer hyperbaren Sauerstofftherapie (HBOT) auf die Verbesserung des Bewusstseinszustandes bei DoC-Patient*innen in einer subakuten bzw. chronischen Krankheitsphase (Sahni et al., 2012; Sankaran et al., 2019). Die Mehrzahl der übrigen, nicht-berücksichtigten Studien wendete die HBOT hingegen in akuten Krankheitsphasen insbesondere in den ersten Stunden und Tagen nach einer akuten Hirnschädigung an und wurden daher für diese Leitlinien nicht berücksichtigt.

Sankaran et al. behandelten 9 SRW-Patient*innen (CRS-R <7) mit einer HIE, die 1 bis 12 Monate vor Studieneinschluss aufgetreten war, mit 20-60 HBOT-Sitzungen (100% Sauerstoff bei Druck von 2 Atmosphären für jeweils 1 Stunde) (Sankaran et al., 2019). Die HBOT wurde mit einem „Standard"-Rehabilitationsprogramm verglichen, über dessen Ausgestaltung keine weiteren Informationen berichtet wurden. Nach einer Rehabilitationsdauer von 4-8 Monaten hatte sich die CRS-R in der HBOT-Gruppe stärker verbessert als in der Kontrollgruppe. Im Karnofsky-Index als Parameter für die Alltagsselbständigkeit ergaben sich keine Gruppenunterschiede. In der HBOT-Gruppe trat häufiger eine bronchiale Hypersekretion auf. Die Studie weist einen hohen Risk-of-Bias auf.

Sahni et al. schlossen in ihre retrospektive Fall-Kontrollstudie 15 DoC-Patient*innen 1 bis 6 Monate nach einem SHT ein, die mindestens 30 Behandlungseinheiten einer 60-minütigen HBOT-Therapie zusätzlich zur Standardbehandlung (keine Details berichtet) erhielten (Sahni et al., 2012). Die Vergleichsgruppe erhielt nur die Standardbehandlung. In der HBOT-Gruppe verbesserte sich die Bewusstseinsdiagnose bei 6 der ursprünglich 10 SRW-Patient*innen (60%). Parallel verbesserte sich die Disability Rating Scale (DRS) um ca. 6 Punkte. In der Kontrollgruppe überwanden 4 von 14 SRW-Patient*innen (29%) das SRW. Weitere statistische Analysen wurden nicht vorgenommen, um zu überprüfen, ob dieser Gruppenunterschied signifikant war. Führt man mit den angegebenen deskriptiven Daten eine Signifikanzprüfung mit einem Chi-Quadrat-Test durch, zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied (p=0,11;

2-seitig), Die Studie geht mit einem hohen Risk-of-Bias einher und besitzt eine niedrige methodische Qualität.

Liu et al. kombinierten eine HBOT-Behandlung mit einer invasiven Stromstimulation des zervikalen Myelons im Sinne einer SCS (C2-C4) zusätzlich zur Standard-Physiotherapie und verglichen dies in einer prospektiven Fall-Kontrollstudie mit einer Kombination aus N. medianus-Stimulation (keine weiteren Details angegeben) und Physiotherapie (Liu et al., 2009). Von den 12 Patient*innen der Interventionsgruppe (GCS zu Beginn im Median 9 Punkte) hatten 9 ein SHT. Die Dauer der DoC betrug im Median 1,3 Jahre. Die Behandlung wurde für 1 Jahr durchgeführt. 50% der Patient*innen der Interventionsgruppe erreichten nach bis zu knapp 6 Monaten Behandlungsdauer die volle GCS-Punktzahl. In der Kontrollgruppe erreichte hingegen keiner der Patient*innen die volle GCS-Punktzahl. In einer begleitenden SPECT-Untersuchung (keine Details angegeben) kam es in der Interventions- aber nicht in der Kontrollgruppe zu einem signifikanten Anstieg der zerebralen Perfusion. Die Studie weist eine niedrige methodische Qualität auf und besitzt einen sehr hohen Risk-of-Bias.

Begründung für das evidenzbasierte Statement 2.7.2.

Insgesamt weisen alle Studien zur HBOT eine niedrige methodische Qualität mit einem hohen Risk-of-Bias auf. Es handelt sich ausnahmslos um Fall-Kontrollstudien ohne Randomisierung. Die jeweiligen Behandlungen der Kontrollgruppe werden nicht detailliert berichtet. Insgesamt beträgt der Evidenzgrad 4. Bei der Studie von Liu et al. kann der mögliche Behandlungseffekt der HBOT nicht beurteilt werden, da eine Kombinationstherapie mit einer zervikalen SCS durchgeführt wurde (Liu et al., 2009). Trotz teilweise invasiver Interventionen (spinale Stimulation) wurden Nebenwirkungen und Komplikationen nur in einer Studie beschrieben, so dass die Sicherheit der HBOT nicht ausreichend beurteilt werden kann (Sankaran et al., 2019).

Die methodischen Voraussetzungen zur Durchführung einer HBOT sind nach Einschätzung der Leitliniengruppe in den deutschsprachigen Ländern nur sehr selten erfüllt, da Kliniken der NNFR, Rehabilitation oder Einrichtungen der Langzeit-Rehabilitation in der Regel nicht über Druckkammern verfügen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe spielt die HBOT-Therapie in den deutschsprachigen Ländern derzeit keine Rolle in der Versorgungssituation. Kein Mitglied der Leitliniengruppe hat persönliche Erfahrungen mit dieser Methode. Nach Überzeugung der Leitliniengruppe ist die Methode der HBOT für neurologische Rehabilitationspatienten mit DoC mit erheblichen bzw. unklaren Risiken behaftet, insbesondere die Risiken im Zusammenhang mit dem Transport in eine Druckkammer, der eingeschränkten Überwachbarkeit aber auch die Risiken der Behandlung im engeren Sinne. Angesichts der

gleichermaßen nur wenig vorhandenen Evidenz für den Nutzen der Methode sehen wir uns vor diesem Hintergrund nicht in der Lage dazu, eine evidenzbasierte Empfehlung abzugeben.

2.7.3 Zelltransplantationen

Evidenzbasierte Empfehlung 2.7.3

2.7.3	Evidenzbasierte Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **B- ⇓**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte keine Transplantation fetaler Zellen durchgeführt werden.	
Evidenzgrad: 4 Qualität der Evidenz: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	(1) Seledtsov VI, Rabinovich SS, Parlyuk OV, Poveshchenko OV, Astrakov SV, Samarin DM, Seledtsova GV, Senyukov VV, Taraban VY, Kozlov VA. Cell therapy of comatose states. Bull Exp Biol Med. 2006 Jul;142(1):129-32. (2) Seledtsov VI, Rabinovich SS, Parlyuk OV, Kafanova MY, Astrakov SV, Seledtsova GV, Samarin DM, Poveschenko OV. Cell transplantation therapy in re-animating severely head-injured patients. Biomed Pharmacother. 2005 Aug;59(7):415-20. (3) Cossu G. Therapeutic options to enhance coma arousal after traumatic brain injury: state of the art of current treatments to improve coma recovery. Br J Neurosurg. 2014 Apr;28(2):187-98. doi: 10.3109/02688697.2013.841845.	
	Konsensstärke: 100% (15/15)	

Hintergrundtext zu 2.7.3

Die Evidenz zur Transplantation fetaler Zellen in das ZNS von erwachsenen Patient*innen mit schweren DoC stammt von einer russischen Arbeitsgruppe, die ihre Erfahrungen in 2 retrospektiven Studien publiziert hat (Seledtsov et al., 2005; Seledtsov et al., 2006). Beide Studien wurden auch in einer systematischen Literaturrecherche miteinbezogen (Cossu, 2014).

Insgesamt wurden 63 Patient*innen mit DoC in Folge eines SHT 5-8 Wochen vor Studieneinschluss mit einer Suspension von fetalen Zellen behandelt, die von humanen Föten mit einem Alter von 16-22 Wochen im Rahmen von Schwangerschaftsabbrüchen entnommen worden waren. Die Injektion dieser Zellsuspension erfolgte teilweise mehrfach in den Subarachnoidalraum. Eine retrospektiv ausgewählte Kontrollgruppe (n=63) erhielt anstelle der Zelltransplantation eine Standardrehabilitationsbehandlung. Die GCS vor

Behandlungsbeginn betrug < 5 Punkte. In einer der beiden Studien erreichten 33 von 38 Patient*innen innerhalb von einer Woche wieder einen besseren Bewusstseinsgrad und erlangten teilweise wieder die Kommunikationsfähigkeit. Innerhalb von 3 Wochen hätten diese Patient*innen auch eine Verbesserung in den „psychischen Hauptfunktionen“ erreicht. In der zelltransplantierten Gruppe seien in der ersten Studie 5% der Patient*innen verstorben, in der Kontrollgruppe 45%. In der zweiten Studie habe die Mortalität 8% in der Behandlungsgruppe und 56% in der Kontrollgruppe bestanden. In der Behandlungsgruppe habe sich zudem nach 1-1,5 Jahren eine verminderte Gehirnatrophie in einer bildgebenden Untersuchung gezeigt.

Begründung des Empfehlungsgrades 2.7.3.

Beide Einzelstudien zur Wirksamkeit der Zelltransplantation weisen erhebliche methodische Schwächen auf. Es gab keine prospektive Kontrollgruppe, keine Randomisierung und die verwendete Methodik ist nur unvollständig beschrieben. Auch die Tatsache, dass beide Studien in aufeinanderfolgenden Jahren von der gleichen Arbeitsgruppe publiziert wurden, ohne dass klar wird, ob es sich um zusätzliche oder teilweise die gleichen Patient*innen handelt, wirft Fragen auf. Ausführliche Beschreibungen von Behandlungsrisiken und Komplikationen der invasiven Technik fehlen zudem in den Publikationen.

Die Verwendung von fetalen Zellen aus Schwangerschaftsabbrüchen geht zudem mit erheblichen medizinethischen und rechtlichen Bedenken und Einschränkungen einher. Die Leitliniengruppe ist daher bei der Beurteilung dieser Methode sehr zurückhaltend und kann sich allenfalls eine Verwendung im Rahmen von randomisierten klinischen Studien vorstellen, die höchsten Anforderungen an Methodik, gesetzliche Vorgaben und ethische Prinzipien entspricht.

Außerhalb solcher Studien auf höchstem methodischen und regulatorischen Niveau sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe insbesondere auch aufgrund der potenziellen Risiken keine Transplantation fetaler Zellen zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes durchgeführt werden.

Die Leitliniengruppe hält es für wichtig, zu dieser Methodik Stellung zu beziehen, da sie immer wieder von Angehörigen betroffener Patienten angefragt wird.

2.7.4 Akupunktur

Evidenzbasiertes Statement 2.7.4

2.7.4	Evidenzbasiertes Statement	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **n.a.**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung kann weder eine Empfehlung für die Anwendung der Akupunktur zur Bewusstseinsverbesserung noch dagegen gegeben werden.	
Evidenzgrad: 4 Qualität der Evidenz: Sehr niedrig ⨁⊖⊖⊖	(1) Tan L, Zeng L, Wang N, Deng M, Chen Y, Ma T, Zhang L, Xu Z. Acupuncture to Promote Recovery of Disorder of Consciousness after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Mar 19;2019:5190515. doi: 10.1155/2019/5190515. PMID: 31015851; PMCID: PMC6444240. (2) Zhang Q, Liu J, Cao R, Jin Y. Acupuncture for Patients in Coma after Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. Altern Ther Health Med. 2020 Jul;26(4):50-57. PMID: 32088667.	
	Konsensstärke: 100% (18/18)	

Hintergrundtext zu 2.7.4.

Die Evidenz zur Akupunktur stammt von zwei chinesischen systematischen Übersichtsarbeiten (Tan et al., 2019; Zhang et al., 2020a). Die entsprechende Primärliteratur zur Behandlung einer schweren Bewusstseinsstörung wurde ausschließlich in China publiziert und es war keine Originalliteratur in Englisch zugänglich.

In der einen Übersichtsarbeit wurden insgesamt 49 Studien zusammengefasst, bei denen 1.800 SHT-Patient*innen in den Interventionsgruppen und 1.711 in den Kontrollgruppen teilnahmen (Tan et al., 2019). Die berücksichtigten Originalarbeiten wiesen eine hohe Heterogenität auf. Die Dauer der Bewusstseinsstörung lag zwischen 7 Tage und 3 Monaten, teilweise wurde sie auch nicht berichtet. Die Kontrollgruppen erhielten in der Regel keine Sham–Behandlung. Als Ergebnisvariablen dienten die GCS oder die GOS. Zusammenfassend ergibt sich eine hochsignifikante RR von 1,48 für ein günstiges Outcome, jedoch kommen die Review-Autor*innen selbst zum Ergebnis, dass zu viele Studien niedriger Qualität eingeschlossen wurden, die auch alle unter hohem Risk-of-Bias litten.

In der anderen Übersichtsarbeit wurden 24 Studien mit insgesamt 1.538 Teilnehmer*innen nach einem SHT zusammengefasst (Zhang et al., 2020a). Darunter befanden sich nur 2 Studien, bei denen die Patient*innen später als 30 Tage nach der Schädigung eingeschlossen wurden. Bei 15 Studien war die Dauer der Bewusstseinsstörung unbekannt. Die

Kontrollgruppen erhielten jeweils Standardbehandlung und es gab keine Sham-Behandlung. Als Ergebnisparameter wurden GOS, GCS und eine unklare Einstufung mit „wake-promoting-rates“ verwendet, die jeweils einen signifikanten Effekt der Akupunktur mit einer Risikoreduktion zwischen 1,48 und 1,95 ergaben. Die Autor*innen kommen zum Ergebnis, dass eine Tendenz zu erkennen sei, dass Akupunktur den Bewusstseinszustand verbessern könnte. Allerdings wird aufgrund der geringen Studienqualität und statistischer Probleme vieler Studien von den Autor*innen keine Empfehlung ausgesprochen. Beide Übersichtsarbeiten berichteten, dass keine Nebenwirkungen der Akupunktur beobachtet wurden.

Begründung des Statements 2.7.4.

Die Evidenz zur Akupunktur zur Verbesserung des Bewusstseinszustandes von erwachsenen Patient*innen mit schweren DoC stammt ausschließlich aus 2 systematischen Übersichtsarbeiten, die sich auf eine große Zahl von Studien stützen, die für die Leitliniengruppe nicht zugänglich waren, da sie in der Regel in chinesischer Sprache publiziert wurden. In diesen Übersichtsarbeiten werden keine Nebenwirkungen berichtet. Allerdings kommen alle Autor*innengruppen zu dem Schluss, dass bei genauer Analyse der Arbeiten eine zu hohe Wahrscheinlichkeit eines Erwartungsbias vorliegt. Da in China der Akupunktur eine hohe Wirksamkeit zugestanden werde, und keine Sham-Behandlungen stattfanden, ist dieser Einschätzung nach Überzeugung der Leitliniengruppe zuzustimmen. Daneben sind viele weitere Qualitätskriterien, wie die Angaben zur Randomisierung, klare Einschlusskriterien im Sinne der PICO-Schlüsselfragen oder Dauer der Behandlung nicht erfüllt, bzw. die eingeschlossenen Arbeiten weisen viele Abweichungen von den PICO-Fragestellungen dieser Leitlinie auf. Die Autor*innen der Reviews stellen übereinstimmend fest, dass trotz Hinweisen auf einen Nutzen der Akupunktur die wissenschaftliche Qualität so gering ist, dass derzeit eine allgemeine Empfehlung zu ihrem Einsatz nicht ausgesprochen werden kann.

2.8 Ethische Aspekte

Dieses Kapitel behandelt folgende Leitfrage:

Leitfrage Ethik	Welche ethischen Aspekte sind zu berücksichtigen, wenn bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung (Koma, SRW, MCS, CMD) aufgrund einer akuten Hirnschädigung (Latenz > 28 Tage) über den Einsatz von Interventionen zur klinisch nachweisbaren Verbesserung des Bewusstseinszustandes zu entscheiden ist?

Die Leitliniengruppe war sich einig, dass es sich bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung um eine derart vulnerable Patient*innengruppe handelt, dass ethische Aspekte Teil der Leitlinie sein müssen. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden daher auch diejenigen Studien oder Publikationen identifiziert und qualitativ ausgewertet, die ethische Aspekte zu diesem Thema berücksichtigen.

Die hier vorgelegten ethischen Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens in der Literatur sowie der Leitliniengruppe. Eine empirisch-wissenschaftliche Begründung ist bei ethischen Empfehlungen aus Prinzip nicht möglich, so dass wir trotz der umfangreichen Literaturrecherche auf die Angabe von Evidenzgraden und von Qualität der Evidenz verzichtet haben. Da dies auf jede der 3 Empfehlungen zutrifft, haben wir diesen Absatz den Empfehlungen vorangestellt.

Empfehlung 2.8.1

2.8.1	Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **EK**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte grundsätzlich eine Steigerung des Bewusstseinsniveaus unter einer andauernden Nutzen-Risiko-Bewertung mit Blick auf das Wohlergehen der individuellen Patient*in angestrebt werden.	
Evidenzgrad: n.a. Qualität der Evidenz: n.a.	(1) Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 9th edition. Oxford University Press: Oxford 2019. (2) Beljaars DAE, Valckx WJARM, Stepan C, Donis J, Lavrijsen JCM. Prevalence Dif-ferences of Patients in Vegetative State in the Netherlands and Vienna, Austria: A Comparison of Value and Ethics. J Head Trauma Rehabil. 2015;30(3):E57-E60. (3) Boly M, Faymonville M-E, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, Lancellotti P, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Percpetion of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. Lancet Neurol 2008;7:1013-1020. (4) Fins JJ, Wright MS, Bagenstos SR. Disorders of Consciousness and Disability Law. Mayo Clin Proc. 2020;95(8):1732-1739. (5) Giacino J, Fins JJ, Machado A, Schiff ND. Central Thalamic Deep Brain Stimulation to Promote Recovery from Chronic Posttraumatic Minimally Conscious State: Chal-lenges and Opportunities. Neuromodulation 2012;15(4):339-349. (6) Graham M, Doherty CP, Naci L. using Neuroimaging to Detect Covert Awareness and Determine Prognosis of Comatose Patients: Informing Surrogate Decision Makers of Individual patient Results. Semin Neurol. 2018;38(5):555-560. (7) Jox RJ, Bernat JL, Laureys S, Racine E. Disorders of consciousness: responding to requests for novel diagnostic and therapeutic	

	interventions. Lancet Neurol 2012;11(8):732-738. Erratum 2012;11(10):841. (8) Schiff ND, Giacino JT, Fins JJ. Deep Brain Stimulation, Neuroethics, and the Mini-mally Conscious State. Arch Neurol 2009;66(6):697-702. (9) Vanhoecke J, Hariz M. Deep brain stimulation for disorders of consciousness: Sys-tematic review of cases and ethics. Brain Stimulation 2017;10:1013-1023. (10) Wade DT. Using best interests meetings for people in a prolonged disorder of con-sciousness to improve clinical and ethical management. J Med Ethics 2018;44:336-342. (11) Weijer C, Peterson A, Webster F, Graham M, Cruse D, Fernández-Espejo D, Gofton T, Gonzalez-Lara LE, Lazosky A, Naci L, Norton L, Speechley K, Young B, Owen AM. Ethics of neuroimaging after serious brain injury. BMC Med Ethics 2014;15:41
	Konsensstärke: 100% (17/17)

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.8.1.

Medizinisch-wissenschaftliche Empfehlungen basieren auf kritisch bewerteter empirischer Evidenz, doch ihnen liegen zugleich auch ethische Wertentscheidungen zugrunde. Letztere bestimmen insbesondere, was mit Blick auf das Wohlergehen der Betroffenen als Nutzen bzw. Risiko gilt. Im Kontext der vorliegenden Leitlinie stellt sich daher die Frage, inwiefern bei Erwachsenen mit einer schweren Bewusstseinsstörung eine klinisch nachweisbare Steigerung des Bewusstseinszustandes ihrem Wohlergehen dient und dementsprechend nach den ethischen Verpflichtungen des Wohltuns (*beneficence*) und Nichtschadens (*nonmaleficence*) gerechtfertigt ist (Beauchamp & Childress, 2019).

Die Antwort auf diese Frage ist nicht selbstevident, da eine Intervention gegenüber einem Verzicht auf Intervention nicht grundsätzlich ethisch vorzugswürdig ist (Wade, 2018). Der klinische Begriff von Bewusstsein als Wahrnehmung seiner selbst und der Umgebung - die von außen an mess- oder beobachtbaren Verhaltenskorrelaten erschlossen werden kann - ist eine Bedingung für unterschiedlichste menschliche Zustände, welche ethisch positiv wie negativ bewertet werden können, insbesondere Zustände des Glücks auf der einen und Zustände des Leidens auf der anderen Seite. Aufgrund der interindividuellen Variabilität solcher Zustände und der interkulturellen Divergenz in der ethischen Bewertung ist stets auf die individuelle Nutzen-Risiko-Relation der konkret betroffenen Patient*in Bezug zu nehmen (Beljaars et al., 2015; Wade, 2018). Da diese Überlegung auf jeden Moment während einer Behandlung zutrifft, die zudem in der Regel reversibel ist (Vanhoecke & Hariz, 2017), sollte diese Nutzen-Risiko-Bewertung andauernd erfolgen.

Gleichwohl stellt sich die Frage, ob es allgemeine Kriterien gibt, die für die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung hilfreich sein können. Zum potentiellen Nutzen bewusstseinsfördernder Interventionen findet man in der Literatur folgende drei Argumente: (1) Ein Mindestmaß an Bewusstsein ist die Bedingung für positives emotionales Erleben (z.B. Musikgenuss, Freude am Essen), für Interaktion und Kommunikation mit anderen sowie für Handlungsfähigkeit (*Agency*) und Selbstbestimmung in einem ganz basalen Sinne (z.B. Verrichtungen des täglichen Lebens, Mobilität), allesamt wesentliche Werte des Menschseins (Schiff et al., 2009; Weijer et al., 2014). Zudem erlaubt die Interaktionsfähigkeit eine gezielte Schmerztherapie und Symptomkontrolle, was sich wiederum positiv auf emotionales Erleben und Handlungsfähigkeit auswirkt. (2) Die Verbesserung der Bewusstseinslage ist oftmals ein Indikator, aber auch ein Einflussfaktor für die prognostische Verbesserung anderer rehabilitativer Parameter wie Kognition oder Mobilität. (3) Menschen mit Bewusstsein werden von anderen eher mit Respekt behandelt (Graham et al., 2018) und haben eine größere Chance auf soziale Teilhabe und Reintegration in ein familiäres Umfeld (Fins et al., 2020). Wenn die Bewusstseinslage sogar so weit verbessert werden kann, dass Patient*innen ihre Einwilligungsfähigkeit in Bezug auf pflegerische oder medizinische Maßnahmen wiedererlangen, können sie selbst wieder moralische Verantwortung für ihr Handeln übernehmen, was einen ethischen Wert an sich darstellt (Weijer et al., 2014).

Diesem Nutzen stehen zwei potentielle Risiken gegenüber: (1) Es besteht das Risiko, dass bewusstseinsfördernde Interventionen Leiden hervorrufen oder mehren, indem Patient*innen empfänglich(er) für negative Sinneswahrnehmung (z.B. Schmerzen), bzw. psychisches Leiden (z.B. Depression) werden sowie sich ihrer Einschränkungen, ihrer limitierten Prognose und der Leiden ihrer Angehörigen bewusst werden (Boly et al., 2008). Zugleich eröffnet jedoch die Interaktions- und Expressionsmöglichkeit die Option, dass die Betroffenen lernen, mit dieser Situation konstruktiv umzugehen bzw. dass sie effektive Hilfe in Anspruch nehmen können (Schiff et al., 2009; Weijer et al., 2014). Konkret kann insbesondere eine Schmerztherapie bzw. palliative Begleitbehandlung gezielter eingesetzt werden, wenn die Patient*innen sich zu ihren Symptomen äußern können. Zudem hängt das Leiden durch die Bewusstwerdung der eigenen Situation auch stark damit zusammen, wie das soziale Umfeld auf Menschen mit chronischen Bewusstseinsstörungen reagiert (Giacino et al., 2012a). (2) Es besteht außerdem das Risiko, dass eine Steigerung des Bewusstseinsniveaus unrealistische Erwartungen bei Patient*innen, Angehörigen und Professionellen weckt, die Frustration, verzerrte Therapieentscheidungen und Leiden hervorrufen können (Jox et al., 2012). Allerdings kann dieses Risiko durch eine adäquate Kommunikation deutlich verringert werden (Jox et al., 2012).

Wägt man diese Argumente gegeneinander ab, sprechen eindeutig die stärkeren Argumente für die Empfehlung, dass der Versuch einer Bewusstseinsförderung grundsätzlich unternommen werden sollte, selbstverständlich unter steter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Relation im Einzelfall. Weiterhin ist die Ungewissheit, ob bewusstseinsfördernde Interventionen das Wohlergehen des Betroffenen fördern, ein starkes Argument dafür, die Perspektive der Patient*innenautonomie besonders zu berücksichtigen, d.h. den vorausverfügten bzw. mutmaßlichen Willen der Patient*innen (s. nächste Empfehlung).

Empfehlung 2.8.2

2.8.2	Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **EK**	Bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollte der vorausverfügte oder mutmaßliche Patient*innen-wille in Bezug auf bewusstseinssteigernde Behandlungs-formen samt ihrer Alternativen sorgfältig und möglichst im Kontext eines begleiteten Gesprächsprozesses mit Angehörigen ermittelt werden, da er die Richtschnur für die stellvertretenden Entscheidungen darstellt.	
Evidenzgrad: n.a. Qualität der Evidenz: n.a.	(1) Armstrong MJ. Developing the Disorders of Consciousness Guideline and Challenges of Integrating Shared Decision-Making into Clinical Practice. J Head Trauma Rehabil 2019;34(3):199-204. (2) Bernat JL. Ethical issues in the treatment of severe brain injury: the impact of new technologies. Ann N Y Acad Sci. 2009 Mar;1157:117-30. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.04124.x. PMID: 19351361. (3) Cohen NH, Kummer HB. Ethics update: lessons learned from Terri Schiavo: the im-portance of healthcare proxies in clinical decision-making. Curr Opin Anaesthesiol 2006; 19: 122–126. (4) Laureys S, Boly M. What is it like to be vegetative or minimally conscious? Current Opinion in Neurology 2007, 20: 609–613. (5) Grüneberg. Bürgerliches Gesetzbuch:BGB. München: Beck 2022, §§ 1901a, 1901b, 1904	
	Konsensstärke: 100% (17/17)	

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.8.2.

Das Selbstbestimmungsrecht des Menschen in Fragen medizinischer Behandlung ist in Deutschland umfassend geschützt. Durch die Novellierung des Betreuungsrechts 2009 (§§ 1901a, 1901b, 1904 BGB) und das 2013 verabschiedete „Patientenrechtegesetz“ wurde es nochmals gestärkt (Grüneberg, 2022). Den rechtlichen Vorgaben entsprechen auch die

ethischen Empfehlungen, wobei letztere auch über das Recht hinausgehen können. Rechtsgültige Vertreter*innen von einwilligungsunfähigen Patient*innen sind gehalten, ihre Entscheidungen am Willen der Patient*innen auszurichten (Cohen & Kummer, 2006; Laureys & Boly, 2007). Wenn dieser Wille nicht vormals schriftlich als Patient*innenverfügung niedergelegt wurde oder wenn keine mündlichen Behandlungswünsche geäußert wurden, ist der mutmaßliche Wille der Betroffenen maßgeblich.

Die Ermittlung des mutmaßlichen Willens in Bezug auf bewusstseinssteigernde Behandlungen und ihre Alternativen (inkl. palliativer Behandlung) sollte sorgfältig und möglichst in einem begleiteten Gesprächsprozess zwischen Angehörigen, Fachkräften und der Vertretungsperson erfolgen. Der Begriff des „begleiteten Gesprächsprozesses“ ist dabei nicht an ein besonderes Qualifizierungsniveau der Gesprächsführenden gebunden. Der mutmaßliche Wille sollte unter Rückgriff auf Willensäußerungen vor der schweren Bewusstseinsstörung sowie Willensäußerungen während der schweren Bewusstseinsstörung, soweit vorliegend, erfolgen. Wenn der mutmaßliche Wille nicht ermittelt werden kann, sollte eine Behandlung unter Abwägung von Risiken und Nutzen nach dem besten Interesse der Patient*innen umgesetzt werden (Bernat, 2009). Ärzt*innen sollten klinische Unsicherheiten den stellvertretenden Entscheidungsträger*innen transparent mitteilen. Das ethisch empfohlene Modell der Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen ist das „Shared Decision Making“ (partizipative Entscheidungsfindung) (Armstrong, 2019). In diesem Modell tauschen Ärzt*innen bzw. andere Mitglieder des multiprofessionellen Behandlungsteams und Patient*innen (bzw. im Falle ihrer Einwilligungsunfähigkeit deren rechtsgültiger Vertreter*innen) ihre jeweiligen Informationen und Präferenzen aus, um schließlich eine Entscheidung in geteilter Verantwortung zu treffen. Die Ärzt*innen steuern medizinische Fakten und fachliche Einschätzungen bei, darunter Diagnose, Prognose, Behandlungsmöglichkeiten (etwa die verschiedenen Formen bewusstseinssteigernder Therapie und der Verzicht darauf) und wahrscheinliche Ergebnisse verschiedener Behandlungen. Die rechtlichen Vertreter*innen bringen die spezifischen Werte und Präferenzen der Patient*innen ein, um durch diese Verbindung die Einwilligung oder Ablehnung der angebotenen Therapien zu entscheiden. Von den Stellvertreter*innen wird erwartet, dass sie versuchen, dieselben Entscheidungen zu treffen, die die Patient*innen getroffen hätten, indem sie die Perspektive und die Werte der Patient*innen getreu wiedergeben.

Bestimmte Formen von „Advance-Care-Planning“ (ACP), Erstellen einer Vertreterdokumentation oder ethische Fallbesprechungen können dazu beitragen, die Entscheidungsfindung der rechtlichen Vertreter*innen in Ausrichtung am Patient*innenwillen zu unterstützen (Bernat, 2009). Dies soll den Vertreter*innen ermöglichen, "in den Schuhen

der Patient*innen zu gehen". Dies ist auch in Bezug auf mögliche Komplikationen im Behandlungsverlauf sinnvoll und stärkt die Patient*innenautonomie.

Empfehlung 2.8.3

2.8.3	Empfehlung	Stand (2022)
Empfehlungsgrad: **EK**	Erwachsene Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer akuten Hirnschädigung sollten gleiche Zugangschancen zu evidenzbasierten bewusstseinsfördernden Interventionen haben, wobei die Interessen Anderer zwar zu berücksichtigen sind, aber gegenüber den Interessen der Patient*innen nachrangig bleiben.	
Evidenzgrad: n.a. Qualität der Evidenz: n.a.	(1) Fins JJ. Disorders of Consciousness and Disordered Care. Families, Caregivers, and Narratives of Necessity. Arch Phys Med Rehab 2013;94:1934-1939. (2) Fins JJ, Bernat JL. Ethical, Palliative, and Policy Considerations in Disorders of Consciousness. Arch Phys Med Rehab 2018;99:1927-1931. (3) Fins JJ, Wright MS, Bagenstos SR. Disorders of Consciousness and Disability Law. Mayo Clin Proc. 2020;95(8):1732-1739. (4) Kuehlmeyer K, Borasio GD, Jox RJ. How family caregivers' medical and moral ssumptions influence decision making for patients in the vegetative state: a qualitative interview study. J Med Ethics 2012;38:332-337. (5) Kuehlmeyer K, Palmour N, Riopelle RJ, Bernat JL, Jox RJ, Racine E. Physicians' attitudes toward medical and ethical challenges for patients in the vegetative state: comparing Canadian and German perspectives in a vignette study. BMC Neurol 2014;14:119. (6) Mir TP. The Spectrum of Neurological Recovery. JIMA 2011;43:219-222. (7) Rubin EB, Bernat JL. Ethical Aspects of Disorders of Consciousness. Neurol Clin 2011;29:1055-1071. (8) Schiff ND, Giacino JT, Fins JJ. Deep Brain Stimulation, Neuroethics, and the Mini-mally Conscious State. Arch Neurol 2009;66(6):697-702. (9) Vanhoecke J, Hariz M. Deep brain stimulation for disorders of consciousness: Systematic review of cases and ethics. Brain Stimulation 2017;10:1013-1023. (10) Wade DT. Using best interests meetings for people in a prolonged disorder of consciousness to improve clinical and ethical management. J Med Ethics 2018;44:336-342.	
	Konsensstärke: 100% (18/18)	

Hintergrundtext zu Empfehlung 2.8.3.

Die ethische Expertenliteratur verweist darauf, dass Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörung aufgrund einer Hirnschädigung eine besonders vulnerable Patientengruppe darstellen, deren Interessen und Rechte leicht übergangen werden können (Fins et al., 2020; Schiff et al., 2009; Vanhoecke & Hariz, 2017). In Abhängigkeit von kulturellen Einflussfaktoren besteht die Gefahr eines „therapeutischen Nihilismus“, aber auch die entgegengesetzte Gefahr eines Übertherapie (Kuehlmeyer et al., 2012; Kuehlmeyer et al., 2014; Vanhoecke & Hariz, 2017). Das ethische Prinzip der Gerechtigkeit fordert hingegen, gleich betroffenen Patient*innen gleiche Zugangschancen für bewusstseinsfördernde Behandlungen zu eröffnen (Fins, 2013; Fins & Bernat, 2018).

Da die betroffenen Patient*innen einen intensiven und meist lange anhaltenden Behandlungs-, Pflege- und Betreuungsbedarf haben, sind Angehörige, weitere Bezugspersonen und Gesundheitsfachkräfte, die für die Betroffenen sorgen, in hohem Maße involviert. Ihre Interessen können daher von Behandlungsentscheidungen tangiert sein, so dass es gerechtigkeitsethisch legitim ist, wenn ihre Interessen ebenfalls Berücksichtigung finden. Zugleich bleiben diese jedoch stets nachrangig gegenüber den Interessen der Patient*innen, da letztere einer größeren Vulnerabilität entspringen und fundamentalere Bedürfnisse abbilden (Wade, 2018).

Auch die individuell hohen Behandlungs- und Betreuungskosten können im Kontext begrenzter Ressourcen gerechtigkeitsethisch relevant sein, insofern es hier zu expliziten oder impliziten Allokationsentscheidungen kommt. Allerdings ist dies in wohlhabenden Gesellschaften mit hoch entwickelten Gesundheitssystemen angesichts der vergleichsweisen geringen Prävalenz dieses Krankheitsbildes derzeit nicht gegeben. Die publizierte Expertenmeinung ist sich daher einig, dass aus ethischer Sicht Kostenüberlegungen für die Behandlungsentscheidung im konkreten Einzelfall nachrangig bleiben sollten (Mir, 2011; Rubin & Bernat, 2011; Wade, 2018).

2.9 Bemerkungen zur Kombination und zur zeitlichen Planung von therapeutischen Maßnahmen

Die Leitliniengruppe war sich darin einig, dass es wünschenswert wäre, den Nutzer*innen dieser Leitlinie auch Hinweise über organisatorische Aspekte der hier getroffenen therapeutischen Empfehlungen zu geben, wenngleich wir im Rahmen der Literaturrecherche keine entsprechenden Studien identifizieren konnten, die dieses Thema untersuchten. Die

folgenden Ausführungen wurden im Rahmen eines Online-Konsentierungsverfahrens als starker Konsens von der Leitliniengruppe beschlossen (100% Zustimmung, 18/18).

Konsentierter Text zu 2.9.1 – 2.9.3:

Bei diesen Aspekten geht es nicht um die einzelne Intervention an sich, sondern um Planung und Steuerung der Umsetzung der Maßnahmen, also konkret um die Auswahl, den Zeitpunkt, die Dauer, die Sequenz und die Kombination der Behandlungsansätze. Hierzu gibt es keine evidenzbasierten Daten und somit auch keine festen Kriterien. Dennoch sollen hier experten-basiert grundlegende Vorgehensweisen bzw. zu berücksichtigende Aspekte empfohlen werden, die konkrete Entscheidungshilfen im klinischen Alltag darstellen können. Die beschriebenen Therapieverfahren können prinzipiell individuell, aber auch sich gegenseitig ergänzend eingesetzt werden. Dabei sollten jedoch unten genannte Aspekte in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Außerdem sollten in jedem Fall die oben für jede Intervention detailliert beschriebenen Empfehlungen berücksichtigt werden.

2.9.1 Zeitpunkt der Behandlung

Für jede einzelne Intervention wurde oben dargestellt, zu welchem Zeitpunkt eine Intervention, basierend auf der jeweiligen Studienlage, empfohlen werden kann. Basierend auf der Bewertung der derzeitigen Evidenz sollten sensorische Stimulationsmaßnahmen schon zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Rehabilitation angewendet werden. Außerdem sollten Vertikalisierungsmaßnahmen durchgeführt werden sobald der Allgemeinzustand, insbesondere die Belastbarkeit der Patient*innen, dies zulassen.

In Bezug auf medikamentöse Maßnahmen sollte bei fortbestehender Bewusstseinsstörung nach Absetzen sedierender Medikamente ab 28 Tage nach Erkrankung zunächst ein Behandlungsversuch mit Zolpidem durchgeführt werden. Führt dieser nicht innerhalb kurzer Zeit (ein- bis zweimaliger Versuch) zu einer deutlichen Verbesserung der Reaktionsfähigkeit der Patient*innen, sollte prinzipiell ein Behandlungsversuch mit Amantadin durchgeführt werden. Auch hier sollte die Wirksamkeit der Medikation im Hinblick auf eine klinische Verbesserung mit standardisierten Assessmentverfahren überprüft werden. Falls eine spastische Tonuserhöhung und die Indikation für eine intrathekale Gabe von Baclofen vorliegt, sollte dies nicht zeitgleich mit der Erprobung aktivierender Medikamente geschehen. Die klinische Entscheidung zur Reihenfolge der Baclofen-Gabe und eines Medikamentenversuchs mit aktivierenden Pharmaka obliegt dem behandelnden Arzt.

Im Behandlungsverlauf sollten/können apparative Neurostimulationsverfahren (tDCS, rTMS) - wie oben beschrieben - eingesetzt werden. Dies kann schon zu einem frühen Zeitpunkt im Rahmen der NNFR-Behandlung erfolgen, ist aber auch im Langzeitverlauf möglich. Ein solcher

Therapieversuch sollte jedoch nicht zeitgleich mit medikamentösen Aktivierungsversuchen erfolgen. Falls Amantadin über die Testphase hinaus über einen längeren Zeitpunkt gegeben wird, kann zusätzlich auch ein Neurostimulationsverfahren eingesetzt werden.

2.9.2 Dauer der Maßnahmen

Prinzipiell sollte die Wirksamkeit der angewandten Verfahren im Verlauf kontinuierlich beurteilt werden, soweit wie möglich mit standardisierten Assessmentverfahren. V.a. medikamentöse Aktivierungsversuche sollten auf ihre Wirksamkeit hin evaluiert werden und die Medikation entsprechend angepasst werden. Falls ein Medikament keine erkennbare Verbesserung der Wachheit und Reaktionsfähigkeit der Patient*innen bewirkt, sollte es ausgeschlichen werden und gegebenenfalls ein Behandlungsversuch mit einer anderen Substanz erfolgen. Bei erkennbarer Verbesserung der Reaktionsfähigkeit der Patient*innen sollte das Medikament zunächst weitergegeben werden.

Sensorische Stimulationsmaßnahmen sollten fortlaufend, während der gesamten Behandlung entsprechend der Empfehlungen durchgeführt werden, solange eine Bewusstseinsstörung vorliegt; allerdings sollten auch diese inhaltlich angepasst werden, um einem Gewöhnungseffekt entgegenzuwirken.

Falls sich im Behandlungsverlauf eine Remission der Bewusstseinsstörung zeigt, sollte die Therapie adaptiert werden, entsprechend den Leitlinien aller betroffenen Fachgesellschaften.

2.9.3 Kombination von Maßnahmen

Expertenbasiert ist prinzipiell eine Kombination von Maßnahmen zu empfehlen, die individuell an den Zustand der Patient*innen und den klinischen Verlauf angepasst werden sollte.

Sensorische Stimulation sollte auch in Kombination mit medikamentösen Maßnahmen durchgeführt werden. Parallel dazu bzw. in Kombination damit sollten Vertikalisierungsmaßnahmen durchgeführt werden. Unter Umständen können auch eine gleichzeitige Vertikalisierung und Anwendung spezifischer sensorischer Stimulation sinnvoll sein.

Falls Neurostimulationsverfahren (tDCS, rTMS) angewendet werden, sollte dies nicht zeitgleich mit medikamentösen Aktivierungsversuchen erfolgen. Falls Amantadin über die Testphase hinaus über einen längeren Zeitraum gegeben wird, kann zusätzlich auch ein Neurostimulationsverfahren eingesetzt werden.

2.9.4 Weitere Maßnahmen

Über die hier getroffen evidenzbasierten Empfehlungen zu spezifischen Maßnahmen zur Bewusstseinsverbesserung hinaus ist es wichtig, dass die in der NNFR üblichen Standardtherapien wie Physiotherapie, Ergotherapie, Neuropsychologie, Logopädie, therapeutische Pflege und Musiktherapie im Rahmen eines interdisziplinären Konzeptes eingesetzt und engmaschig aufeinander abgestimmt werden. Die genannten Therapien beinhalten teilweise die in dieser Leitlinie benannten Maßnahmen, leisten darüber hinaus aber auch einen weiteren wesentlichen Beitrag zur Behandlung, wie z.B. durch therapeutische Positionierung, multimodale Therapie von Tonuserhöhungen, motorisches Training oder Schlucktraining. Ziel dieser allgemeinen neurorehabilitativen Maßnahmen ist nicht in jedem Fall die Verbesserung des Bewusstseinszustandes. Ihre wissenschaftliche Bewertung war somit nicht Bestandteil dieses Leitlinienprojektes. Dennoch sind diese allgemeinen neurorehabilitativen Maßnahmen im Rahmen eines umfassenden, multimodalen Betreuungskonzeptes selbstverständlich sinnvoll und notwendig, auch wenn hierfür aufgrund des speziellen inhaltlichen Fokus dieser Leitlinie keine Empfehlungen formuliert wurden.

Eine weitere wichtige Komponente ist die Einbeziehung der Angehörigen, v.a. in Bezug auf die Stimulation der Patient*innen mit biographisch-relevantem Material. Dies kann das Bereitstellen von Informationen über die persönlichen Präferenzen der Patient*innen, die Erstellung von auditivem oder visuellem Material oder auch die Teilnahme an Therapien umfassen. Dies ist in der Regel schon ab einem möglichst frühen Zeitpunkt der Behandlung und über den gesamten Behandlungszeitraum sinnvoll, sollte aber durch das Behandlungsteam gesteuert werden.

3. Wichtige Forschungsfragen

Nach Überzeugung der Leitliniengruppe sind noch viele relevante Forschungsfragen bezüglich der Verbesserung des Bewusstseinszustandes derzeit nicht ausreichend untersucht worden und benötigen weitere Studien auf methodisch möglichst hohem Niveau. Hierzu gehören nach Ansicht der Leitliniengruppe folgende Forschungsfragen:

- Führt die Kombination einzelner evidenzbasierter Therapiemaßnahmen bei erwachsenen Patient*innen mit schweren Bewusstseinsstörungen aufgrund einer akuten Hirnschädigung zu einer zusätzlichen Verbesserung des Bewusstseinszustandes im Vergleich zu den Einzelmaßnahmen oder zu einer Nicht-Behandlung?

- Wodurch lassen sich erwachsene Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörungen aufgrund einer akuten Hirnschädigung identifizieren, die von einer bestimmten therapeutischen Maßnahme im Vergleich zur Nicht-Behandlung oder zu einer anderen Behandlung profitieren könnten?

- Wie lange und in welchem Krankheitsstadium sollen evidenzbasierte Therapiemaßnahmen und umfassende Rehabilitationsprogramme bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörungen aufgrund einer akuten Hirnschädigung durchgeführt werden, um im Vergleich zu einer kürzeren Behandlung einen maximalen Therapieeffekt erreichen zu können?

- Führen etablierte therapeutische Behandlungskonzepte (z.B. Bobath-Therapie, Affolter-Therapie) und/oder die basal-stimulierenden Konzepte der Pflege bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörungen aufgrund einer akuten Hirnschädigung im Vergleich zur Nicht-Behandlung oder zu anderen Therapieverfahren zu einer Verbesserung des Bewusstseinszustandes?

- Führen andere aktivitätssteigernde Medikamente (z.B. Methylphenidat, Apomorphin, auch in Kombination) bei erwachsenen Patient*innen mit einer schweren Bewusstseinsstörungen aufgrund einer akuten Hirnschädigung im Vergleich zur Standardtherapie oder zur Amantadintherapie zu einer Verbesserung des Bewusstseinszustandes?

4. Verwendete Abkürzungen

ACP	Advance Care Planning
AEP	Auditorisch evozierte Potenziale
CMD	Cognitice Motor Dissociation
CRS-R	Coma Recovery Scale - Revised
DGNR	Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V.
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DoC	Disorders of Consciousness
DWPLI	Debiased Weighted Phase Lag Index
EAN	European Academy of Neurology
EK	Expertenkonsens
eMCS	Emergence from MCS
ERP	Ereignis-korrelierte Potenziale
F-SWT	Fokussierte Stoßwellentherapie
FAST	Familiar Auditory Sensory Training
FDG-PET	Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOUR	Full-Outline of Unresponsiveness Skala
GCS	Glasgow Coma Skala
GOS	Glasgow Outcome Skala
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HBOT	Hyperbare Sauerstofftherapie
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
ICB	Intrazerebrale Blutung
ITB	Intrathekal Baclofen
KRS	Koma-Remissions-Skala
MAS	Modified Ashworth Skala
MCS	Minimally Conscious State
MMN	Mismatch Negativity
n.a.	Nicht anwendbar
N-LT	Nahinfrarot Lasertherapie
NMS	Nervus medianus Stimulation
NNFR	Neurologische Neurochirurgische Frührehabilitation
OCEBM	Oxford Centre for Evidence Based Medicine
RCT	Randomisierte klinische Studie
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SAB	Subarachnoidalblutung
SCS	Spinal Cord Stimulation
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SMB	Syndrom des minimalen Bewusstseins
SRW	Syndrom der reaktionslosen Wachheit
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
tHS	Tiefe Hirnstimulation
tMS	Transkranielle Magnetstimulation
Vs	Versus
WNSSP	Western NeuroSensory Stimulation Profile
WPLI	Weighted Phase Lag Index

5. Literaturverzeichnis

Angelakis, E., Liouta, E., Andreadis, N., Korfias, S., Ktonas, P., Stranjalis, G. et al. (2014). Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil, 95*(2), 283-289.

Aquilani, R., Boselli, M., Boschi, F., Viglio, S., Iadarola, P., Dossena, M. et al. (2008). Branched-chain amino acids may improve recovery from a vegetative or minimally conscious state in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *Archives of physical medicine and rehabilitation, 89*(9), 1642-1647.

Armstrong, M. J. (2019). Developing the Disorders of Consciousness Guideline and Challenges of Integrating Shared Decision-Making Into Clinical Practice. *J Head Trauma Rehabil, 34*(3), 199-204.

Bareham, C. A., Allanson, J., Roberts, N., Hutchinson, P. J. A., Pickard, J. D., Menon, D. K. et al. (2019). Longitudinal assessments highlight long-term behavioural recovery in disorders of consciousness. *Brain Commun, 1*(1), fcz017.

Beauchamp, T. L. & Childress, J. F. (2019). *Principles of Biomedical Ethics* (9th Edition). Oxford: Oxford University Press.

Beljaars, D. E. A., Valckx, W. J. A. R. M., Stepan, C., Donis, J. & Lavrijsen, J. C. M. (2015). *Prevalence differences of patients in vegetative state in The Netherlands and Vienna, Austria: a comparison of values and ethics* (Bd. 30).

Bender, A. (2016). Schwere Bewusstseinsstörungen in der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation. *Neurol Rehabil, 22*(3), 255-260.

Bender, A., Bauch, S. & Grill, E. (2014). Efficacy of a post-acute interval inpatient neurorehabilitation programme for severe brain injury. *Brain Inj, 28*(1), 44-50.

Bender, A., Jox, R. J., Grill, E., Straube, A. & Lule, D. (2015). Persistent vegetative state and minimally conscious state: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. *Dtsch Arztebl Int, 112*(14), 235-242.

Bernat, J. L. (2009). Ethical issues in the treatment of severe brain injury: the impact of new technologies. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1157*, 117-130.

Boly, M., Faymonville, M.-E., Schnakers, C., Peigneux, P., Lambermont, B., Phillips, C. et al. (2008). Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *The Lancet. Neurology, 7*(11), 1013-1020.

Candelieri, A., Cortese, M. D., Dolce, G., Riganello, F. & Sannita, W. G. (2011). Visual pursuit: within-day variability in the severe disorder of consciousness. *J Neurotrauma, 28*(10), 2013-2017.

Carrière, M., Mortaheb, S., Raimondo, F., Annen, J., Barra, A., Binda Fossati, M. C. et al. (2020). Neurophysiological Correlates of a Single Session of Prefrontal tDCS in Patients with Prolonged Disorders of Consciousness: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Study. *Brain sciences, 10*(7).

Castro, M., Tillmann, B., Luauté, J., Corneyllie, A., Dailler, F., André-Obadia, N. et al. (2015). Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabilitation and neural repair, 29*(8), 734-742.

Cavinato, M., Genna, C., Formaggio, E., Gregorio, C., Storti, S. F., Manganotti, P. et al. (2019). Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 130*(2), 231-238.

Chatelle, C., Thibaut, A., Gosseries, O., Bruno, M.-A., Demertzi, A., Bernard, C. et al. (2014). Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem. *Frontiers in human neuroscience, 8*, 917.

Cheng, L., Cortese, D., Monti, M. M., Wang, F., Riganello, F., Arcuri, F. et al. (2018). Do Sensory Stimulation Programs Have an Impact on Consciousness Recovery? *Frontiers in neurology, 9*, 826.

Clauss, R. P., Guldenpfennig, W. M., Nel, H. W., Sathekge, M. M. & Venkannagari, R. R. (2000). Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. A case report. *S Afr Med J, 90*(1), 68-72.

Cohen, N. H. & Kummer, H. B. (2006). Ethics update: lessons learned from Terri Schiavo: the importance of healthcare proxies in clinical decision-making. *Curr Opin Anaesthesiol, 19*(2), 122-126.

Cooper, J. B., Jane, J. A., Alves, W. M. & Cooper, E. B. (1999). Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma. *Brain Inj, 13*(4), 261-267.

Cortese, M. D., Riganello, F., Arcuri, F., Pugliese, M. E., Lucca, L. F., Dolce, G. et al. (2015). Coma recovery scale-r: variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol, 15*, 186.

Cossu, G. (2014). Therapeutic options to enhance coma arousal after traumatic brain injury: state of the art of current treatments to improve coma recovery. *British journal of neurosurgery, 28*(2), 187-198.

DeFina, P. A., Fellus, J., Thompson, J. W. G., Eller, M., Moser, R. S., Frisina, P. G. et al. (2010). Improving outcomes of severe disorders of consciousness. *Restorative neurology and neuroscience, 28*(6), 769-780.

Della Pepa, G. M., Fukaya, C., La Rocca, G., Zhong, J. & Visocchi, M. (2013). Neuromodulation of vegetative state through spinal cord stimulation: where are we now and where are we going? *Stereotactic and functional neurosurgery, 91*(5), 275-287.

Di Stefano, C., Cortesi, A., Masotti, S., Simoncini, L. & Piperno, R. (2012). Increased behavioural responsiveness with complex stimulation in VS and MCS: preliminary results. *Brain injury, 26*(10), 1250-1256.

Edlow, B. L., Claassen, J., Schiff, N. D. & Greer, D. M. (2021). Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol, 17*(3), 135-156.

Elliott, L., Coleman, M., Shiel, A., Wilson, B. A., Badwan, D., Menon, D. et al. (2005). Effect of posture on levels of arousal and awareness in vegetative and minimally conscious state patients: a preliminary investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76*(2), 298-299.

Elliott, L. & Walker, L. (2005). Rehabilitation interventions for vegetative and minimally conscious patients. *Neuropsychol Rehabil, 15*(3-4), 480-493.

Estraneo, A., Pascarella, A., Moretta, P., Masotta, O., Fiorenza, S., Chirico, G. et al. (2017). Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study. *Journal of the neurological sciences, 375*, 464-470.

Feng, Y., Zhang, J., Zhou, Y., Bai, Z. & Yin, Y. (2020). Noninvasive brain stimulation for patients with a disorder of consciousness: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in the neurosciences*.

Fins, J. J. (2013). Disorders of consciousness and disordered care: families, caregivers, and narratives of necessity. *Archives of physical medicine and rehabilitation, 94*(10), 1934-1939.

Fins, J. J. & Bernat, J. L. (2018). Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology, 91*(10), 471-475.

Fins, J. J., Wright, M. S. & Bagenstos, S. R. (2020). Disorders of Consciousness and Disability Law. *Mayo Clinic proceedings, 95*(8), 1732-1739.

Fridman, E. A., Krimchansky, B. Z., Bonetto, M., Galperin, T., Gamzu, E. R., Leiguarda, R. C. et al. (2010). *Continuous subcutaneous apomorphine for severe disorders of consciousness after traumatic brain injury* (Bd. 24).

Gao, Y., Zhang, Y., Li, Z., Ma, L. & Yang, J. (2020). Persistent vegetative state after severe cerebral hemorrhage treated with amantadine: A retrospective controlled study. *Medicine (Baltimore), 99*(33), e21822.

Ge, X., Zhang, Y., Xin, T. & Luan, X. (2021). Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the vegetative state. *Experimental and therapeutic medicine, 21*(3), 206.

Giacino, J., Fins, J. J., Machado, A. & Schiff, N. D. (2012a). Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic posttraumatic minimally conscious state: challenges and opportunities. *Neuromodulation, 15*(4), 339-349.

Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I. et al. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology, 58*(3), 349-353.

Giacino, J. T., Kalmar, K. & Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil, 85*(12), 2020-2029.

Giacino, J. T., Katz, D. I., Schiff, N. D., Whyte, J., Ashman, E. J., Ashwal, S. et al. (2018). Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology, 91*(10), 450-460.

Giacino, J. T., Whyte, J., Bagiella, E., Kalmar, K., Childs, N., Khademi, A. et al. (2012b). Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med, 366*(9), 819-826.

Gosseries, O., Charland-Verville, V., Thonnard, M., Bodart, O., Laureys, S. & Demertzi, A. (2014). Amantadine, apomorphine and zolpidem in the treatment of disorders of consciousness. *Curr Pharm Des, 20*(26), 4167-4184.

Graham, M., Doherty, C. P. & Naci, L. (2018). Using Neuroimaging to Detect Covert Awareness and Determine Prognosis of Comatose Patients: Informing Surrogate Decision Makers of Individual Patient Results. *Seminars in neurology, 38*(5), 555-560.

Grüneberg. (2022). *Bürgerliches Gesetzbuch: BGB* (81. Auflage). München: Beck.

Guo, Y., Bai, Y., Xia, X., Li, J., Wang, X., Dai, Y. et al. (2019). Effects of Long-Lasting High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Chronic Disorders of Consciousness: A Pilot Study. *Frontiers in neuroscience, 13*, 412.

He, R., Fan, J., Wang, H., Zhong, Y. J. & Ma, J. (2020). Differentiating Responders and Non-responders to rTMS Treatment for Disorder of Consciousness Using EEG After-Effects. *Frontiers in neurology, 11*, 583268.

Hermann, B., Raimondo, F., Hirsch, L., Huang, Y., Denis-Valente, M., Perez, P. et al. (2020). Combined behavioral and electrophysiological evidence for a direct cortical effect of prefrontal tDCS on disorders of consciousness. *Sci Rep, 10*(1), 4323.

Huang, W., Wannez, S., Fregni, F., Hu, X., Jing, S., Martens, G. et al. (2017). *Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: A sham-controlled randomized clinical trial* (Bd. 10).

Hughes, S., Colantonio, A., Santaguida, P. L. & Paton, T. (2005). Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj, 19*(14), 1197-1206.

Jox, R. J., Bernat, J. L., Laureys, S. & Racine, E. (2012). Disorders of consciousness: responding to requests for novel diagnostic and therapeutic interventions. *Lancet Neurol, 11*(8), 732-738.

Kim, Y. W., Shin, J.-C. & An, Y.-s. (2009). Effects of methylphenidate on cerebral glucose metabolism in patients with impaired consciousness after acquired brain injury. *Clinical neuropharmacology, 32*(6), 335-339.

Klein, A.-M., Howell, K., Vogler, J., Grill, E., Straube, A. & Bender, A. (2013). Rehabilitation outcome of unconscious traumatic brain injury patients. *Journal of neurotrauma, 30*(17), 1476-1483.

Klingshirn, H., Grill, E., Bender, A., Strobl, R., Mittrach, R., Braitmayer, K. et al. (2015). Quality of evidence of rehabilitation interventions in long-term care for people with severe disorders of consciousness after brain injury: A systematic review. *J Rehabil Med, 47*(7), 577-585.

Kondziella, D., Bender, A., Diserens, K., van Erp, W., Estraneo, A., Formisano, R. et al. (2020). European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol, 27*(5), 741-756.

Krewer, C., Luther, M., Koenig, E. & Muller, F. (2015). Tilt Table Therapies for Patients with Severe Disorders of Consciousness: A Randomized, Controlled Trial. *PLoS One, 10*(12), e0143180.

Kuehlmeyer, K., Borasio, G. D. & Jox, R. J. (2012). How family caregivers' medical and moral assumptions influence decision making for patients in the vegetative state: a qualitative interview study. *J Med Ethics, 38*(6), 332-337.

Kuehlmeyer, K., Palmour, N., Riopelle, R. J., Bernat, J. L., Jox, R. J. & Racine, E. (2014). Physicians' attitudes toward medical and ethical challenges for patients in the vegetative state: comparing Canadian and German perspectives in a vignette survey. *BMC Neurol, 14*, 119.

Laureys, S. & Boly, M. (2007). What is it like to be vegetative or minimally conscious? *Current opinion in neurology, 20*(6), 609-613.

Lee, S., Lee, H. H., Lee, Y. & Lee, J. (2020). Additive effect of cerebrolysin and amantadine on disorders of consciousness secondary to acquired brain injury: A retrospective case-control study. *J Rehabil Med, 52*(2), jrm00025.

Legostaeva, L., Poydasheva, A., Iazeva, E., Sinitsyn, D., Sergeev, D., Bakulin, I. et al. (2019). Stimulation of the Angular Gyrus Improves the Level of Consciousness. *Brain sciences, 9*(5).

Lemaire, J.-J., Sontheimer, A., Pereira, B., Coste, J., Rosenberg, S., Sarret, C. et al. (2018). Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness. *Annals of clinical and translational neurology, 5*(11), 1372-1384.

Liu, J.-T., Lee, J.-K., Tyan, Y.-S., Liu, C.-Y., Chen, Y.-H. & Lin, T.-B. (2009). *Neuromodulation on cervical spinal cord combined with hyperbaric oxygen in comatose patients--a preliminary report* (Bd. 72).

Liu, X., Meng, F., Gao, J., Zhang, L., Zhou, Z., Pan, G. et al. (2018). Behavioral and Resting State Functional Connectivity Effects of High Frequency rTMS on Disorders of Consciousness: A Sham-Controlled Study. *Frontiers in neurology, 9*, 982.

Lohse-Busch, H., Reime, U. & Falland, R. (2014). *Symptomatic treatment of unresponsive wakefulness syndrome with transcranially focused extracorporeal shock waves* (No. 1878-6448).

Magrassi, L., Maggioni, G., Pistarini, C., Di Perri, C., Bastianello, S., Zippo, A. G. et al. (2016). Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients. *J Neurosurg, 125*(4), 972-981.

Margetis, K., Korfias, S. I., Gatzonis, S., Boutos, N., Stranjalis, G., Boviatsis, E. et al. (2014). Intrathecal baclofen associated with improvement of consciousness disorders in spasticity patients. *Neuromodulation, 17*(7), 699-704: discussion 704.

Martens, G., Bodien, Y., Thomas, A. & Giacino, J. (2020a). Temporal Profile of Recovery of Communication in Patients With Disorders of Consciousness After Severe Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil, 101*(7), 1260-1264.

Martens, G., Fregni, F., Carriere, M., Barra, A., Laureys, S. & Thibaut, A. (2019). Single tDCS session of motor cortex in patients with disorders of consciousness: a pilot study. *Brain Inj, 33*(13-14), 1679-1683.

Martens, G., Kroupi, E., Bodien, Y., Frasso, G., Annen, J., Cassol, H. et al. (2020b). Behavioral and electrophysiological effects of network-based frontoparietal tDCS in patients with severe brain injury: A randomized controlled trial. *NeuroImage. Clinical, 28*, 102426.

Martens, G., Lejeune, N., O'Brien, A. T., Fregni, F., Martial, C., Wannez, S. et al. (2018). Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state. *Brain stimulation, 11*(5), 982-990.

Masotta, O., Trojano, L., Loreto, V., Moretta, P. & Estraneo, A. (2018). Selegiline in Patients With Disorder of Consciousness: An Open Pilot Study. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques, 45*(6), 688-691.

Maurer-Karattup, P., Giacino, J., Luther, M. & Eifert, B. (2010). Diagnostik von Bewusstseinsstörungen anhand der deutschsprachigen Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Neurol Rehabil, 16*(5), 232-246.

Meyer, M. J., Megyesi, J., Meythaler, J., Murie-Fernandez, M., Aubut, J.-A., Foley, N. et al. (2010). Acute management of acquired brain injury Part III: An evidence-based review of interventions used to promote arousal from coma. *Brain Injury, 24*(5), 722-729.

Mir, T. P. (2011). The spectrum of neurological recovery. *J IMA, 43*(3), 219-222.

Ng, H. & King, A. (2021). A systematic review of head-up tilt to improve consciousness in people with a prolonged disorder of consciousness. *Clinical rehabilitation, 35*(1), 13-25.

O'Kelly, J., James, L., Palaniappan, R., Taborin, J., Fachner, J. & Magee, W. L. (2013). Neurophysiological and behavioral responses to music therapy in vegetative and minimally conscious States. *Front Hum Neurosci, 7*, 884.

Pape, T. L., Rosenow, J. M., Steiner, M., Parrish, T., Guernon, A., Harton, B. et al. (2015). Placebo-Controlled Trial of Familiar Auditory Sensory Training for Acute Severe Traumatic Brain Injury: A Preliminary Report. *Neurorehabil Neural Repair, 29*(6), 537-547.

Passler, M. A. & Riggs, R. V. (2001). Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: patients treated with bromocriptine. *Arch Phys Med Rehabil, 82*(3), 311-315.

Peri, C. V., Shaffrey, M. E., Farace, E., Cooper, E., Alves, W. M., Cooper, J. B. et al. (2001). Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients: 3-month outcome. *Brain Inj, 15*(10), 903-910.

Physicians, R. C. o. (2020). *Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury. National Clinical Guidelines.* London: Royal College of Physicians.

Pistarini, C. & Maggioni, G. (2021). Disorders of Consciousness. In T. Platz (Hrsg.), *Clinical Pathways in Stroke Rehabilitation. Evidence-based Clinical Practice Recommendations.* : Springer.

Pistoia, F., Mura, E., Govoni, S., Fini, M. & Sara, M. (2010). Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness: is there a role for drugs? *CNS Drugs, 24*(8), 625-638.

Pohl, M., Bertram, M., Bucka, C., Hartwich, M., Jobges, M., Ketter, G. et al. (2016). [Course of rehabilitation in early neurological/neurosurgical rehabilitation. Results of a 2014 multi-center evaluation in Germany]. *Nervenarzt*.

Rubin, E. B. & Bernat, J. L. (2011). Ethical aspects of disordered states of consciousness. *Neurologic clinics, 29*(4), 1055-1071.

Sahni, T., Jain, M., Prasad, R., Sogani, S. K. & Singh, V. P. (2012). Use of hyperbaric oxygen in traumatic brain injury: retrospective analysis of data of 20 patients treated at a tertiary care centre. *British journal of neurosurgery, 26*(2), 202-207.

Sankaran, R., Radhakrishnan, K. & Sundaram, K. R. (2019). Hyperbaric oxygen therapy in patients with hypoxic ischemic encephalopathy. *Neurology India, 67*(3), 728-731.

Sarà, M., Pistoia, F., Mura, E., Onorati, P. & Govoni, S. (2009). Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. *Archives of physical medicine and rehabilitation, 90*(7), 1245-1249.

Sattin, D., Leonardi, M., Nelli, B., Bramanti, P., Marino, S., Ferro, S. et al. (2020). Effect of Rehabilitation Treatments on Disability in Persons With Disorders of Consciousness: A Propensity Score Study. *Arch Phys Med Rehabil, 101*(1), 95-105.

Schiff, N. D. (2010). Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends in neurosciences, 33*(1), 1-9.

Schiff, N. D. (2015). Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurol, 72*(12), 1413-1415.

Schiff, N. D., Giacino, J. T. & Fins, J. J. (2009). Deep brain stimulation, neuroethics, and the minimally conscious state: moving beyond proof of principle. *Archives of neurology, 66*(6), 697-702.

Schiff, N. D., Giacino, J. T., Kalmar, K., Victor, J. D., Baker, K., Gerber, M. et al. (2007). Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature, 448*(7153), 600-603.

Schnakers, C., Bauer, C., Formisano, R., Noe, E., Llorens, R., Lejeune, N. et al. (2022). What names for covert awareness? A systematic review. *Front Hum Neurosci, 16*, 971315.

Schnakers, C. & Monti, M. M. (2017). Disorders of consciousness after severe brain injury: therapeutic options. *Curr Opin Neurol, 30*(6), 573-579.

Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S. et al. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol, 9*, 35.

Seledtsov, V. I., Rabinovich, S. S., Parlyuk, O. V., Kafanova, M. Y., Astrakov, S. V., Seledtsova, G. V. et al. (2005). Cell transplantation therapy in re-animating severely head-injured patients. *Biomed Pharmacother, 59*(7), 415-420.

Seledtsov, V. I., Rabinovich, S. S., Parlyuk, O. V., Poveshchenko, O. V., Astrakov, S. V., Samarin, D. M. et al. (2006). Cell therapy of comatose states. *Bull Exp Biol Med, 142*(1), 129-132.

Straudi, S., Bonsangue, V., Mele, S., Craighero, L., Montis, A., Fregni, F. et al. (2019). Bilateral M1 anodal transcranial direct current stimulation in post traumatic chronic minimally conscious state: a pilot EEG-tDCS study. *Brain injury, 33*(4), 490-495.

Tan, L., Zeng, L., Wang, N., Deng, M., Chen, Y., Ma, T. et al. (2019). Acupuncture to Promote Recovery of Disorder of Consciousness after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2019*, 5190515.

Taveggia, G., Ragusa, I., Trani, V., Cuva, D., Angeretti, C., Fontanella, M. et al. (2015). Robotic tilt table reduces the occurrence of orthostatic hypotension over time in vegetative states. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation, 38*(2), 162-166.

Thibaut, A., Bruno, M.-A., Ledoux, D., Demertzi, A. & Laureys, S. (2014). tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology, 82*(13), 1112-1118.

Thibaut, A., Piarulli, A., Martens, G., Chatelle, C. & Laureys, S. (2019a). Effect of multichannel transcranial direct current stimulation to reduce hypertonia in individuals with prolonged disorders of consciousness: A randomized controlled pilot study. *Annals of physical and rehabilitation medicine*.

Thibaut, A., Schiff, N., Giacino, J., Laureys, S. & Gosseries, O. (2019b). Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet. Neurology, 18*(6), 600-614.

Thibaut, A., Wannez, S., Donneau, A.-F., Chatelle, C., Gosseries, O., Bruno, M.-A. et al. (2017). *Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state* (Bd. 31).

Thonnard, M., Gosseries, O., Demertzi, A., Lugo, Z., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A. et al. (2013). *Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study* (Bd. 28).

Tsubokawa, T., Yamamoto, T., Katayama, Y., Hirayama, T., Maejima, S. & Moriya, T. (1990). Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj, 4*(4), 315-327.

van Erp, W. S., Lavrijsen, J. C., Vos, P. E., Bor, H., Laureys, S. & Koopmans, R. T. (2015). The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc, 16*(1), 85 e89-85 e14.

Vanhoecke, J. & Hariz, M. (2017). Deep brain stimulation for disorders of consciousness: Systematic review of cases and ethics. *Brain stimulation, 10*(6), 1013-1023.

Wade, D. T. (2018). Using best interests meetings for people in a prolonged disorder of consciousness to improve clinical and ethical management. *Journal of medical ethics, 44*(5), 336-342.

Wang, J., Hu, X., Hu, Z., Sun, Z., Laureys, S. & Di, H. (2020a). The misdiagnosis of prolonged disorders of consciousness by a clinical consensus compared with repeated coma-recovery scale-revised assessment. *BMC Neurol, 20*(1), 343.

Wang, X., Guo, Y., Zhang, Y., Li, J., Gao, Z., Li, Y. et al. (2020b). Combined Behavioral and Mismatch Negativity Evidence for the Effects of Long-Lasting High-Definition tDCS in Disorders of Consciousness: A Pilot Study. *Frontiers in neuroscience, 14*, 381.

Weijer, C., Peterson, A., Webster, F., Graham, M., Cruse, D., Fernandez-Espejo, D. et al. (2014). Ethics of neuroimaging after serious brain injury. *BMC Med Ethics, 15*, 41.

Werner, C., Byhahn, M. & Hesse, S. (2016). Non-invasive brain stimulation to promote alertness and awareness in chronic patients with disorders of consciousness: Low-level, near-infrared laser stimulation vs. focused shock wave therapy. *Restor Neurol Neurosci*.

Whyte, J. & Myers, R. (2009). Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation, 88*(5), 410-418.

Wijdicks, E. F., Bamlet, W. R., Maramattom, B. V., Manno, E. M. & McClelland, R. L. (2005). Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol, 58*(4), 585-593.

Wu, M., Yu, Y., Luo, L., Wu, Y., Gao, J., Ye, X. et al. (2019). Efficiency of Repetitive Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Disorders of Consciousness: A Randomized Sham-Controlled Study. *Neural plasticity, 2019*, 7089543.

Xia, X., Bai, Y., Zhou, Y., Yang, Y., Xu, R., Gao, X. et al. (2017). Effects of 10 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Disorders of Consciousness. *Frontiers in neurology, 8*, 182.

Xie, Y. & Zhang, T. (2012). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves consciousness disturbance in stroke patients: A quantitative electroencephalography spectral power analysis. *Neural regeneration research, 7*(31), 2465-2472.

Xu, Y., Li, P., Zhang, S., Wang, Y., Zhao, X., Wang, X. et al. (2019). Cervical Spinal Cord Stimulation for the Vegetative State: A Preliminary Result of 12 Cases. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society, 22*(3), 347-354.

Yamamoto, T., Katayama, Y., Kobayashi, K., Oshima, H., Fukaya, C. & Tsubokawa, T. (2010). Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci, 32*(7), 1145-1151.

Zhang, B., O'Brien, K., Won, W. & Li, S. (2021). A Retrospective Analysis on Clinical Practice-Based Approaches Using Zolpidem and Lorazepam in Disorders of Consciousness. *Brain Sci, 11*(6).

Zhang, Q., Liu, J., Cao, R. & Jin, Y. (2020a). Acupuncture for Patients in Coma after Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *Alternative therapies in health and medicine, 26*(4), 50-57.

Zhang, R., Zhang, L., Guo, Y., Shi, L., Gao, J., Wang, X. et al. (2020b). Effects of High-Definition Transcranial Direct-Current Stimulation on Resting-State Functional Connectivity in Patients With Disorders of Consciousness. *Frontiers in human neuroscience, 14*, 560586.

Zhang, X., Liu, B., Li, N., Li, Y., Hou, J., Duan, G. et al. (2020c). Transcranial Direct Current Stimulation Over Prefrontal Areas Improves Psychomotor Inhibition State in Patients With Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. *Frontiers in neuroscience, 14*, 386.

Zhang, Y., Lu, J., Du, J., Huo, S., Li, R. & Song, W. (2020d). Neural correlates of different behavioral response to transcranial direct current stimulation between patients in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 41*(1), 75-82.

Zhang, Y., Song, W., Du, J., Huo, S., Shan, G. & Li, R. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Prolonged Disorders of Consciousness: Combined Behavioral and Event-Related Potential Evidence. *Frontiers in neurology, 8*, 620.

Zrelak, P. A., Eigsti, J., Fetzick, A., Gebhardt, A., Moran, C., Moyer, M. et al. (2020). Evidence-based review: nursing care of adults with severe traumatic brain injury. *Am Assoc Neurosci Nurses*, 1-42.

Versionsnummer: **1**.0
Erstveröffentlichung: 2022/12/23
Nächste Überprüfung geplant: 2023/09/30
(„Living Guideline“)

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online