

Pharmakologische Behandlung bei anhaltenden Bewusstseinsstörungen

Anhaltende Bewusstseinsstörungen zeigen sich in unterschiedlichen Schweregraden. Sie können sich bei einer Vielzahl von Erkrankungen entwickeln, wenn das Gehirn, insbesondere der Hirnstamm, massiv geschädigt ist. Klinisch reicht das Spektrum vom Koma bis zum Wachkoma, was als Syndrom reaktionsloser Wachheit und ehemals als vegetativer Status bezeichnet wurde. Dieser Zustand kann sich spontan verbessern und in wenigen Fällen innerhalb von 6 bis 12 Monaten sogar zu einer Erholung führen. Systematische Therapieansätze sind allerdings immer noch im Anfangsstadium der Erforschung. Daten bezüglich pharmakologischer Interventionen basieren mehrheitlich auf Fallbeschreibungen. Dieser Artikel stellt die verschiedenen medikamentösen Behandlungen vor. Pharmakologische praktische Behandlungsstrategien werden vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage diskutiert.

von **Christian Saleh¹** und **Margret Hund-Georgiadis¹**

Einführung

Anhaltende Bewusstseinsstörungen (prolonged disorders of consciousness, DOC) sind Erkrankungen, die mit einer wesentlichen Störung des Bewusstseins einhergehen (1). Sie resultieren aus einer schweren Hirnverletzung unterschiedlicher Genese (z. B. Schädel-Hirn-Trauma, Enzephalitis, hypoxische Enzephalopathie). Während Koma als ein Zustand der Reaktionslosigkeit bei fehlender Wachheit definiert ist, umfasst der Begriff DOC verschiedene Stadien eines gestörten Wachzustandes, beginnend mit dem Syndrom reaktionsloser Wachheit (SRW) (2), vormalig vegetativer Status genannt (3). Das SRW erfordert, dass der Patient keine Befehle befolgt, keine verbalen oder gestischen Reaktionen wahrnimmt und nicht in der Lage ist, auf relevante äussere Reize zu reagieren. Wenn dagegen wiederholt eine Blickfixation und das Ausführen von einfachen Aufforderungen möglich sind, wird die Diagnose eines Syndroms des minimalen Bewusstseins (SMB) gestellt. Eine spontane Genesung von DOC kann, auch wenn nur in wenigen Fällen, innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate erfolgen (4), in einigen Fällen wurde eine Erholung sogar mehr als ein Jahrzehnt nach Ereignis berichtet (5). Angesichts des fehlenden Verständnisses der zugrunde liegenden Pathophysiologie gibt es keine einheitlichen Diagnostikkriterien und keinen Konsensus für eine einheitliche Behandlungsstrategie. Verschiedene pharmakologische Ansätze (*Abbildung*) wurden in den letzten Jahren mit unterschiedlichem

Erfolg in der Behandlung von DOC rapportiert. Wir beschreiben diese pharmakologischen Behandlungen und diskutieren anschliessend die Schwierigkeiten, konklusive Schlussfolgerungen aus diesen Therapien abzuleiten.

GABA-Agonisten

Zolpidem

Das Hypnotikum Zolpidem ist ein selektiver Nicht-Benzodiazepin-Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-)Agonist, der auf die Omega-1-Stelle des GABA_A-Rezeptors wirkt (6). Zwei grössere Studien zeigten, dass 10 mg Zolpidem bei nur 5 bis 7 Prozent der Patienten mit DOC (unterschiedlicher Genese) zu einer Erhöhung der Wachheitsstufe führten, was als paradoxer Effekt bezeichnet wird (7, 8). Der genaue Wirkmechanismus ist hierbei nicht ausreichend geklärt. Unter anderem scheint Zolpidem zu einer Erhöhung der zerebralen Durchblutung des verletzten Gehirns zu führen (9). Ferner ist aber nicht geklärt, warum Zolpidem nur bei einigen Patienten zu einer Verbesserung des Bewusstseinszustands führt. In einem Fall wurde bei einem DOC-Patienten eine Verbesserung des Bewusstseinsstatus mit einer deutlich höheren Dosis von 20–40 mg beschrieben (10). Bei drei weiteren Fallbeschreibungen über 6 Patienten wurde dagegen über keine Wirkung von Zolpidem berichtet (11–13).

Dopaminerge Medikation

Dopamin ist ein wichtiger stimulierender Neurotransmitter mit einer Schlüsselrolle für Bewegung, Konzentration, Emotionen und Wachheit, wobei es über das Basalganglien-Thalamus-Netzwerk auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex und limbische Bereiche wirkt



Foto: zVg

Christian Saleh



Foto: zVg

**Margret
Hund-Georgiadis**

¹ REHAB Basel, Klinik für Neurorehabilitation und Paraplegiologie, Basel

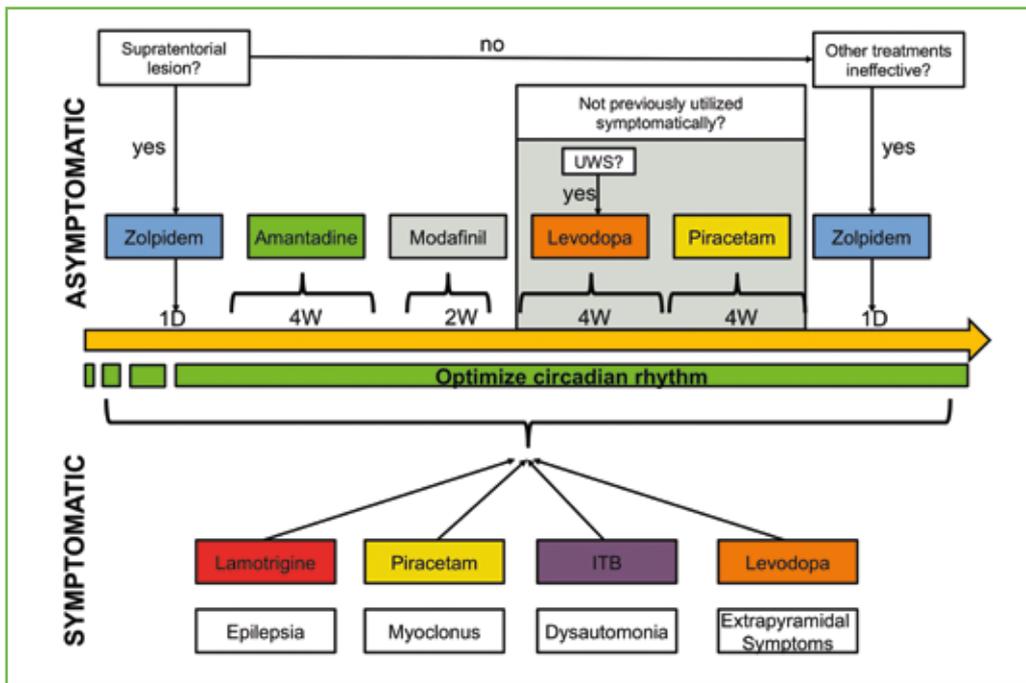


Abbildung: Pharmakologische Ansätze bei Patienten mit anhaltenden Bewusstseinsstörungen (DOC) (Quelle: Andrykiewicz, M. Dekkers, M. Hund-Georgiadis)

(14, 15). Es gibt nur wenige Fallbeschreibungen oder Serien, die den Einsatz von dopaminergen Medikamenten bei Patienten mit anhaltenden Bewusstseinsstörungen beschreiben. Obwohl es sich bei diesen Studien um Fallberichte handelt, dokumentieren sie alle positiven und klinischen Verbesserungen, die innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn eintraten.

Levodopa

Krimchansky et al. (16) berichteten über 8 Wachkoma-patienten sekundär nach einem Schädel-Hirn-Trauma. Die Behandlung erfolgte mit Carbidopa 25 mg/Levodopa 250 mg, in einer Dosis von einer viertel Tablette 2- bis 3-mal täglich, zwischen 30 und 210 Tagen nach Hirnschädigung. Eine Verbesserung des Bewusstseinszustands und der Motorik konnte innerhalb von nur 2 Wochen beobachtet werden. Die Autoren folgerten daraus, dass die klinische Verbesserung durch den medikamentösen Effekt und weniger durch eine natürliche Erholung bedingt war.

Eine ähnliche Beobachtung wurde von Ugoya et al. (17) bei 11 SRW-Patienten mit Basalganglienläsionen (unterschiedlicher Genese) berichtet. Die Levodopa/Carbidopa-Tagesdosis betrug zwischen 250 und 375 mg, die Behandlung wurde zwischen 30 und 180 Tagen nach der Erstdiagnose begonnen. Innerhalb von 10 Tagen zeigten 9 der 11 Patienten eine Verbesserung des Bewusstseinszustands. Die Autoren postulierten, dass dopaminerge Medikamente vor allem bei SRW-Patienten mit Basalganglienläsionen in Betracht gezogen werden sollten.

Eine Patientin mit SMB wurde 21 Tage nach Aneurysma-ruptur mit Levodopa/Carbidopa 100/25 mg 3-mal täglich behandelt (18). Bancalari et al. (18) berichteten, dass bereits 4 Tage nach Behandlungsbeginn eine klinische Verbesserung eingetreten sei. Die Patientin öffnete

spontan die Augen und zeigte eine Zunahme der Kraftgrade in den oberen sowie unteren Extremitäten. 8 Tage nach Behandlungsbeginn konnte sie ihre ersten verständlichen Worte sagen, und bereits 4 Wochen später war sie imstand, durch Handzeichen mit dem Untersucher zu kommunizieren.

3 SRW-Patienten mit SHT (mit Mittelhirnläsionen) wurden von Matsuda et al. beschrieben (19). Alle 3 Patienten zeigten ein posttraumatisches Parkinson-Syndrom. Die Behandlung bestand bei 2 Patienten aus Levodopa/Benserazid (100/25 mg 3-mal täglich) und bei einem Patienten aus Levodopa/Carbidopa (100/10 mg 3-mal täglich). Alle Patienten zeigten nach Therapiebeginn (nach 3, 7 und 12 Monaten nach SHT) eine Verringerung ihrer Parkinson-Symptomatik. Die Autoren schlossen daraus, dass eine dopaminerge Behandlung bei Patienten mit Läsionen in den dopaminergen Strukturen in Betracht gezogen werden sollte.

Dopaminagonisten

Bromocriptin

Passler und Riggs (20) berichteten von 5 SRW-Patienten nach SHT, die mit Bromocriptin (2,5 mg 2-mal täglich) therapiert wurden. Bereits nach 4 Wochen wurde eine klinische Verbesserung beobachtet, wobei die Diagnose SMB gestellt werden konnte. Die langfristig klinische Verbesserung war bei diesen Patienten hingegen unterschiedlich: Während 3 Patienten sich so verbesserten, dass sie ihr gewohntes Pensum als Schüler wieder absolvieren konnten, benötigten 2 noch tägliche Unterstützung. Die genaue Zeit, wann diese Verbesserungen eintraten, wurde nicht angegeben.

Apomorphin

Eine Behandlung mit Apomorphin wurde von Fridmann et al. (21) berichtet. Initial erfolgte die Behandlung eines

25-jährigen Mannes mit SMB nach SHT mit Methylphenidat (15 mg/Tag über 12 Tage) und Bromocriptin (10 mg/Tag über 8 Tage). Da diese Therapie keinerlei Verbesserung der Wachheit zeigte, wurde auf eine Behandlung mit Apomorphin gewechselt. Hierunter zeigte sich eine rapide klinische Verbesserung bereits wenige Stunden nach der Apomorphingabe. Über ein schnelles Erwachen wurde berichtet; 4 Tage später sei der Patient fähig gewesen, Gegenstände zu benennen. Am 13. Tag konnte er die Beine bewegen, und nach 6 Monaten konnte er wieder ohne Hilfe gehen.

Amantadin

Eine randomisiert kontrollierte Studie mit Amantadin wurde mit 184 SHT-Patienten mit anhaltenden Bewusstseinsstörungen (22) durchgeführt. Die Patienten wurden 4 bis 16 Wochen nach SHT für eine Behandlung mit Amantadin oder Plazebo randomisiert, die Therapiephase betrug 4 Wochen. Anschliessend erfolgte eine Beobachtungszeit für 2 Wochen ohne Behandlung (d. h. ohne Amantadin-/Plazebogabe). Die maximale Amantadindosis betrug 200 mg 2-mal täglich. Die klinische funktionelle Verbesserung trat in der Amantadingroup schneller ein als unter Plazebo. In der 2-wöchigen Nachbeobachtungszeit verlangsamte sich die Verbesserungsrate in der Amantadingroup, was nach den Autoren die Annahme stützte, dass die Verbesserung während des 4-wöchigen Behandlungszeitraums auf Amantadin zurückzuführen war.

Dopaminblocker

Modafinil

24 Patienten mit DOC (12 mit und 12 ohne SHT) wurden in einer retrospektiven Studie mit Modafinil behandelt (23). Der Behandlungsbeginn erfolgte 23 Monate nach SHT. Modafinil wurde von 100 mg auf eine maximale Dosis von 400 mg graduell hochtitriert. 11 SHT-Patienten zeigten während der Behandlung mit Modafinil Verbesserungen und hatten höhere Wessex-Kopfverletzungsmatrix-Scores im Vergleich zum Ausgangswert.

Antiepileptika

Lamotrigin

Ng et al. berichteten über einen 29-jährigen Mann mit SHT (24). Mehrere Neurostimulanzen (Methylphenidat, Amantadin, Venlafaxin) waren zuvor erfolglos eingesetzt worden. 5 Monate nach dem Unfall wurde eine Behandlung mit Lamotrigin eingeleitet. Bereits bei einer Lamotrigindosis von 50 mg täglich verbesserte sich der klinische Zustand. Der Patient war fähig, kurze Sätze zu bilden und seine Grundbedürfnisse anzugeben. Die Dosis wurde über einen weiteren Zeitraum von 13 Wochen auf 200 mg 2-mal täglich erhöht, wobei weiterhin kognitive sowie motorische Verbesserungen beobachtet wurden.

Antidementiva

Piracetam (Nootropil®)

In einer älteren Studie aus dem Jahr 1975 zeigten Calliaw und Marchau (25) eine Bewusstseinsverbesserung unter Piracetam bei 27 Patienten nach einer Kopfverletzung (ohne Raumforderung). Zavadenko und Guzilova (26) untersuchten die Wirksamkeit von Piracetam bei 42 Patienten (n = 20 Piracetam, n = 22 Kontrolle) mit mittel-

schwerem und schwerem geschlossenen Schädel-Hirn-Trauma 1, 5 bis 5 Jahre nach dem Unfall. Die Versuchsgruppe erhielt für 1 Monat Piracetam in einer täglichen Dosis von 40 bis 50 mg/kg. Auch wenn diese Studie nicht bei Patienten mit einer anhaltenden Bewusstseinsstörung ausgeführt wurde, erbrachte sie dennoch wichtige Erkenntnisse. Die Autoren konnten zeigen, dass Piracetam eine positive therapeutische Wirkung auf Beeinträchtigungen höherer kognitiver Hirnleistungen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutive) und motorischer Funktionen (Koordination) hat.

Diskussion

Der Grossteil der Literatur über die pharmakologische Behandlung von anhaltenden Bewusstseinsstörungen basiert auf Fallberichten (10–13, 16, 21, 24, 26, 27). Randomisierte, kontrollierte Studien gibt es derzeit nur für Amantadin (22). Verallgemeinerungen und konklusive Folgerungen sind deshalb schwer zu treffen, vor allem bei einem Patientenpool mit unterschiedlicher Genese und unterschiedlicher pathophysiologischer Grundlage der anhaltenden Bewusstseinsstörung. Die Literatur zeigt zudem eine grosse Variabilität bei der Erhebung der Daten, den angewandten Assessments zur Erhebung von Veränderungen sowie bei der Darstellung der Ergebnisse.

Ein direkter Vergleich der Berichte ist deshalb nur eingeschränkt möglich. Trotz diesen wichtigen Limitationen liefern diese Kasuistiken einige Hinweise auf eventuell effektive medikamentöse Behandlungsoptionen. Die meisten uns vorliegenden Informationen basieren auf dem Einsatz dopaminerger Medikation. Hierbei scheint Levodopa (Madopar®) vielversprechend zu sein. Eine Verbesserung der Klinik wurde in allen Fallberichten kurz nach Therapiebeginn beobachtet (innerhalb der ersten 4 Wochen), was eher für einen direkten pharmakologischen Effekt und weniger für eine spontane Genesung spricht. Darüber hinaus ist es ebenso denkbar, dass eine pharmakologische Behandlung zu einer beschleunigten Verbesserung innerhalb eines natürlichen Genesungsprozesses beiträgt. Auch wenn der Wirkmechanismus der verschiedenen Pharmaka nicht ausreichend geklärt ist und Resultate teilweise kontrastieren, sollten Pharmaka bei DOC-Patienten aufgrund der sonst schlechten Prognose frühzeitig in Betracht gezogen werden. Auf der Basis der vorliegenden Literatur wurde in den meisten Fällen eine medikamentöse Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt (> 28 Tage) nach Hirnschädigung dennoch erfolgreich eingesetzt (16–18, 22–24). In der Frühphase der Behandlung liegt der Fokus häufig auf Begleitkomplikationen und der vegetativen Dysregulation, was wenig Spielraum für zusätzliche pharmakologische Stimulationstherapien lässt. ●

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Saleh

REHAB Basel

Klinik für Neurorehabilitation und Paraplegiologie

Im Burgfelderhof 40

4055 Basel

E-Mail: c.saleh@rehab.ch

Merkpunkte:

- **Anhaltende Bewusstseinsstörungen können sich in wenigen Fällen spontan erholen.**
- **Zurzeit liegen nur wenige kontrollierte und strukturierte Therapieansätze vor.**
- **Daten bezüglich einer medikamentösen Behandlung basieren vor allem auf Kasuistiken.**
- **Die pharmakologische Behandlung sollte aufgrund der ansonsten schlechten Prognose der Erkrankung frühzeitig in Betracht gezogen werden, auch wenn die Literatur von erfolgreicher medikamentöser Therapie nach mehr als 28 Tagen nach Hirnschädigung berichtet.**

Schlüsselwörter: Rehabilitation; Levodopa; Wachkoma; Syndrom reaktionsloser Wachheit; Therapie

Referenzen:

1. Giacino JT et al.: The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3):349-353.
2. Laureys S et al.: Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*. 2010;8:68.
3. Jennett B et al.: Persistent vegetative state after brain damage. *RN* 1972;35:10:ICU1-4.
4. Multi-Society Task Force on PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med*. 1994 May 26;330(21):1499-1508.
5. Voss HU et al.: Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):2005-2011.
6. Fridman EA et al.: Regional cerebral metabolic patterns demonstrate the role of anterior forebrain mesocircuit dysfunction in the severely injured brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):6473-8.
7. Whyte J et al.: Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(5):410-418.
8. Whyte J et al.: Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(2):101-113.
9. Clauss RP et al.: Arousal from a semi-comatose state on zolpidem. *S Afr Med J*. 2001;91(10):788-789.
10. Thakur S, et al.: Higher zolpidem dosing in minimally conscious state: a case report. *PM&R*. 2012;4(19):205-206.
11. Lo YL et al.: Zolpidem and its effects on hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2008;64(4):477-478.
12. Singh R et al.: Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain Inj*. 2008;22(1):103-106.
13. Snyman N et al.: Zolpidem for persistent vegetative state – a placebo-controlled trial in pediatrics. *Neuropediatrics*. 2010;41(5):223-227.
14. Bressan RA et al.: The role of dopamine in reward and pleasure behaviour – review of data from preclinical research. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005(427):14-21.
15. Thorp J et al.: Two routes to incidental memory under arousal: dopamine and norepinephrine. *J Neurosci*. 2020;40(9):1790-1792.
16. Krimchansky BZ et al.: Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury (VS-TBI) patients after initiation of dopamine treatment. *Brain Inj*. 2004;18:1099-1105.
17. Ugoya SO et al.: The place of L-dopa/carbidopa in persistent vegetative state. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33:279-284.
18. Bancalari E et al.: Accelerated emergence from a nontraumatic minimally conscious state with levodopa/carbidopa. *Neurol Clin Pract*. 2018;8:541-542.
19. Matsuda W et al.: Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1571-1573.
20. Passler MA et al.: Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: patients treated with bromocriptine. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:311-315.
21. Fridman EA et al.: Continuous subcutaneous apomorphine for severe disorders of consciousness after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2010;24:636-641.
22. Giacino JT et al.: Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366(9):819-826.
23. Dhamapurkar SK et al.: Does Modafinil improve the level of consciousness for people with a prolonged disorder of consciousness? A retrospective pilot study. *Disabil Rehabil*. 2017;39(26):2633-2639.
24. Ng M et al.: Beneficial cognitive effect of lamotrigine in severe acquired brain injury: A case report. *Interdisciplinary Neurosurgery*. Volume 25, September 2021.
25. Calliauw L et al.: Clinical trial of piracetam in disorders of consciousness due to head injury. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1975;26(1):51-60.
26. Zavadenko NN et al.: Sequelae of closed craniocerebral trauma and the efficacy of piracetam in its treatment in adolescents. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(4):323-328.
27. Bomalaski MN, Claflin ES, Townsend W, Peterson MD. Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2017;74(9):1130-9.