

Aus dem  
Institut für Medizinische Psychologie Universität Tübingen

Klinisches Outcome bei chronischen  
Bewusstseinsstörungen: Eine Meta-Analyse individueller  
Patientendaten

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Spiegelsberger, Franziska Maria

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Kotchoubey  
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Eschweiler

Tag der Disputation: 13.01.2025

Meinem Bruder

# I. Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b><i>Inhaltsverzeichnis</i></b> .....	<b>IV</b>
<b>II.</b>	<b><i>Abkürzungsverzeichnis</i></b> .....	<b>VI</b>
<b>III.</b>	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b>VII</b>
<b>IV.</b>	<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b>VIII</b>
<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>1</b>
1.1	<b>Bewusstsein und Bewusstseinsstörungen (Disorders of consciousness; DoC) in Abgrenzung zu Koma</b> .....	<b>1</b>
1.2	<b>Unresponsive Wakefulness Syndrom</b> .....	<b>4</b>
1.3	<b>Minimally Conscious State</b> .....	<b>7</b>
1.4	<b>Differentialdiagnosen</b> .....	<b>10</b>
1.5	<b>Messungstools</b> .....	<b>12</b>
1.5.1	JFK Coma Recovery Scale-Revised .....	12
1.5.2	Glasgow Outcome Scale Extended .....	15
1.6	<b>Ethischer Hintergrund</b> .....	<b>15</b>
1.7	<b>Ätiologie</b> .....	<b>16</b>
1.8	<b>Klinische Prädiktoren</b> .....	<b>18</b>
1.9	<b>Fragestellung</b> .....	<b>21</b>
<b>2</b>	<b><i>Material und Methode</i></b> .....	<b>22</b>
2.1	<b>Überblick Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen</b> .....	<b>22</b>
2.2	<b>Literaturrecherche</b> .....	<b>24</b>
2.2.1	Reviewfrage .....	24
2.2.2	Validierungsdatensatz .....	25
2.2.3	Suchkriterien .....	27
2.2.4	Suchstrategie .....	28
2.2.5	Manuelle Suche .....	32
2.2.6	Zweiter Suchdurchlauf .....	32
2.2.7	Kontaktierung der Autoren .....	33
2.3	<b>Datenextraktion</b> .....	<b>34</b>
2.4	<b>Datenanalyse</b> .....	<b>36</b>
2.5	<b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>39</b>
2.5.1	Kaplan-Meier-Kurve .....	40
2.5.2	Cox-proportional-Hazard-Modell .....	41
<b>3</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>43</b>
3.1	<b>Charakteristika des Patientenkollektivs</b> .....	<b>43</b>
3.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung .....	44
3.1.2	Diagnose .....	44
3.1.3	Ätiologie .....	44

3.1.4	Zeitintervall .....	44
3.1.5	Remission .....	45
<b>3.2</b>	<b>Überlebensanalysen .....</b>	<b>48</b>
3.2.1	Vergleich nach Diagnosegruppen .....	48
3.2.2	Vergleich nach traumatischer und nicht traumatischer Ätiologie .....	51
3.2.3	Vergleich nach Altersverteilung .....	52
3.2.4	Vergleich nach Geschlecht .....	54
3.2.5	Vergleich nach CRS-R Unterskalen.....	55
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i>.....</b>	<b>61</b>
<b>4.1</b>	<b>Metaanalyse.....</b>	<b>61</b>
4.1.1	Zeitlicher Aspekt .....	61
4.1.2	Klinische Prädiktoren .....	62
<b>4.2</b>	<b>Einschränkungen der Metaanalyse.....</b>	<b>68</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i>.....</b>	<b>70</b>
<b>6</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i> .....</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b><i>Anhang</i>.....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b><i>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift</i> .....</b>	<b>151</b>
<b>9</b>	<b><i>Veröffentlichung</i> .....</b>	<b>152</b>
<b>10</b>	<b><i>Danksagung</i> .....</b>	<b>153</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

ACRM	American Congress of Rehabilitation Medicine
b	Regressionskoeffizient
CI	Konfidenzintervall
CRS	Coma Recovery Scale
CRS-R	Coma Recovery Scale-Revised
DoC	Disorder of Consciousness
DOI	Digital Object Identifier
DTI	Diffusions Tensor Imaging
EMCS	Emerged from Minimally Conscious State
HR	Hazard Ratio
GOS	Glasgow Outcome Scale
GOSE	Glasgow Outcome Scale Extended
MCS	Minimally Conscious State
mGOS	modifizierte Glasgow Outcome Scale
MSTF	Multi-Society Task Force
n	Patientenanzahl
NA	not available
PVS	Persistent Vegetative State
REM	Rapid Eye Movement
SE	Standardfehler
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
TBI	Traumatic Brain Injury
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
UWS	Unresponsive Wakefulness Syndrom
VS	Vegetative State
z	z-Wert
ZNS	zentrales Nervensystem

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abstufungen des Bewusstseinsniveaus und deren Charakteristika .....	2
Abbildung 2: Klinische Charakteristika in der Differenzierung der Bewusstseinsstörungen Koma, Unresponsive Wakefulness Syndrom (UWS), Minimally Conscious State (MCS) minus, MCS plus und emerged from Minimally Conscious State (EMCS). Modifizierte Abbildung nach Bruno et al., 2012.....	10
Abbildung 3: JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) mit möglicher Untergliederung in die Bewusstseinszustände Minimally Conscious State minus und plus oder emerged from Minimally Conscious State (EMCS). (Giacino, 2004a) .....	14
Abbildung 4: Gegenüberstellung der Glasgow Outcome Scale (GOS), Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) und modifizierter Glasgow Outcome Scale (mGOS). Modifizierte Abbildung nach (Rohaut, 2017).....	15
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Artikelselektion.....	31
Abbildung 6: Serien-Mail zur Kontaktierung der Autoren.....	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Wahrscheinlichkeit der Bewusstseinswiedererlangung bei DoC-Patienten stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Diagnose und Ätiologie (Pavlov et al., 2024) .....	49
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Wahrscheinlichkeit der Bewusstseinswiedererlangung bei DoC-Patienten stratifiziert nach Alter unter Einbeziehung verstorbener Patienten (Pavlov et al., 2024) .....	54
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Wahrscheinlichkeit der Bewusstseinswiedererlangung bei DoC-Patienten stratifiziert nach den CRS-R Subskalen und CRS-R Index (Pavlov et al., 2024) .....	58

## IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Suchalgorithmen für die Literaturrecherche mithilfe der Onlinedatenbanken PubMed, Scopus und Web of Science .....	29
Tabelle 2:	Merkmalsverteilung des Patientenkollektives (Pavlov et al., 2024) .....	47
Tabelle 3:	Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, Diagnose (UWS/MCS), Ätiologie) (Pavlov et al., 2024) .....	50
Tabelle 4:	Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, Diagnose (MCS minus/MCS plus), Ätiologie) (Pavlov et al., 2024) .....	50
Tabelle 5:	Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, Diagnose, Ätiologie (anoxisch, Schädel-Hirn-Trauma, vaskulär)) (Pavlov et al., 2024) .....	52
Tabelle 6:	Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, CRS-R Subskalen, Ätiologie) (Pavlov et al., 2024) .....	59
Tabelle 7:	Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, CRS-R Subskalen, Ätiologie (anoxisch, Schädel-Hirn-Trauma, vaskulär) (Pavlov et al., 2024) .....	60
Tabelle 8:	Übersicht aller verwendeten Studien .....	80
Tabelle 9:	Anzahl der Patienten in den Beobachtungszeiträumen <1 Jahr, 1-5 Jahre und >5 Jahre (Pavlov et al., 2024) .....	111
Tabelle 10:	Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Diagnose und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024) .	112
Tabelle 11:	Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Diagnose und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024) .....	114
Tabelle 12:	Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Diagnose (MCS plus und minus) und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024) .....	116
Tabelle 13:	Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024) .....	118
Tabelle 14:	Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024) .....	121
Tabelle 15:	Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised Index und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024) .....	124
Tabelle 16:	Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised Index und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024) .....	126

Tabelle 17:	Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Diagnose und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)	128
Tabelle 18:	Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Diagnose und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)	130
Tabelle 19:	Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Diagnose (MCS plus und minus) und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)	132
Tabelle 20:	Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Coma Recovery Scale- Revised und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)	134
Tabelle 21:	Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Coma Recovery Scale- Revised und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)	137
Tabelle 22:	Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Coma Recovery Scale- Revised Index und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)	140
Tabelle 23:	Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Coma Recovery Scale- Revised Index und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)	142
Tabelle 24:	Univariable Analyse, Einzelprädiktoren aufgeteilt nach Zeitintervalle und anhand der Gesamtpopulation (Pavlov et al., 2024)	144
Tabelle 25:	Multivariable und univariable Analyse des Alters sowohl ohne als auch mit Clusterkorrektur aufgetrennt nach Diagnose für den 3650 Tage Nachbeobachtungszeitraum (Pavlov et al., 2024)	149
Tabelle 26:	Univariable Analyse der auditorischen Coma Recovery Scale als kategoriale Variable mit zwei verschiedenen Referenzlevel (Pavlov et al., 2024)	150

# 1 Einleitung

## 1.1 Bewusstsein und Bewusstseinsstörungen (Disorders of consciousness; DoC) in Abgrenzung zu Koma

William James definierte 1890 den Begriff Bewusstsein als die Wahrnehmung von sich selbst und der Umgebung, bestehend aus den zwei Dimensionen „Wachheit“ und „Wahrnehmung“ (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Auf der einen Seite setzt die Wahrnehmungsfähigkeit Wachheit voraus, auf der anderen Seite hingegen ist Wachheit ohne Wahrnehmung möglich (Henze, 2004).

Darüber hinaus kann der Begriff „Bewusstsein“ noch wesentlich umfassender gesehen werden. Die beiden beschriebenen Dimensionen eines intakten Bewusstseins können ausgeweitet werden auf das Bewusstseinsniveau und die Bewusstseinsinhalte (Henze, 2004). Bewusstseinsniveau beinhaltet Wachheit, auch als Vigilanz bekannt, und deren pathologischen Abstufungen Benommenheit, Somnolenz, Sopor und Koma (Abbildung 1). Zu den Bewusstseinsinhalten werden neben der Wahrnehmung des eigenen Selbst und der Umgebung, unter anderem kognitive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, zielgerichtetes Verhalten, Affekt und Orientiertheit gezählt.

Das enge Zusammenwirken der anatomischen Strukturen medialer und lateraler Anteil der Formatio reticularis, Raphekerne, Kortex des Frontal-, Parietal- und Okzipitalhirn, Thalamus und limbische System gewährleisten das Bewusstsein und dessen Regulation (Henze, 2004). Eine Beeinträchtigung einer dieser für das intakte Bewusstsein relevante Struktur, kann zu einer erheblichen Störung führen (Gosseries et al., 2011).

<b>Bewusstseinsniveau</b>	<b>Charakteristika</b>
Normale Vigilanz	- wacher Patient - spontanes Augenöffnen
Benommenheit	- verlangsamte, meist adäquate Reaktion - Augen offen
Somnolenz	- Zustand erhöhter Schläfrigkeit - erweckbar durch äußere Reize (z.B. Ansprechen, Anfassen) - meist adäquate Reaktion
Sopor	- für wenige Sekunden erweckbar durch starke äußere Reize (z.B. Schmerzreiz) - Reizantwort meist ungezielte Abwehrreaktion
Koma	- tiefe Bewusstlosigkeit - keine Reaktion durch stärksten Schmerzreiz - geschlossene Augen

*Abbildung 1: Abstufungen des Bewusstseinsniveaus und deren Charakteristika*

Der Begriff Disorder of Consciousness (DoC) beschreibt Zustände des beeinträchtigten Bewusstseins nach schwerster Hirnschädigung, die Teile oder die Gesamtheit der beschriebenen anatomischen Strukturen betrifft. Je nach Störungsgrad resultieren unterschiedliche Bewusstseinslevel. So umfasst der Terminus „DoC“ Patienten, die sich im Koma, im Unresponsive Wakefulness Syndrom (UWS) oder im Minimally Conscious State (MCS) befinden (Kondziella et al., 2020). Die Diagnosen UWS und MCS werden in Kapitel 1.2 und 1.3 näher erläutert.

Die Ursachen für die ausschlaggebenden Hirnschädigungen können untergliedert werden in die beiden Hauptgruppen traumatisch und nicht traumatisch. Traumatische Gründe stellen unter anderem Stürze, Verkehrsunfälle oder Verletzungen durch Gewalttaten dar. Der Überbegriff nicht traumatisch umfasst zum Beispiel die Ätiologien Apoplex, Herzinfarkt, bakteriell oder viral bedingte Enzephalitis oder Meningitis sowie Aneurysma und jegliche Hirnblutungen (unter anderem Subarachnoidal-, Subduralblutungen). Die größte Bedeutung hat dabei die hypoxische Schädigung des Hirnparenchyms, die einen partiellen oder totalen Funktionsverlust der Gehirnaktivität zur Folge hat.

Mit steigender Qualität der Notfallversorgung und intensivmedizinischer Betreuung erhöht sich die Überlebenschance für Patienten, die unter anderem eine Hirnschädigung erlitten haben. So können immer häufiger schwere Erkrankungen lebenswichtiger Organe versorgt und stabilisiert werden.

Patienten, die früher verstorben wären, können so Dank der modernen Medizin gerettet werden. Der kritische Bedarf an Sauerstoff und Glukose für die Hirnaktivität kann jedoch weiterhin oft nicht adäquat gedeckt werden (Henze, 2004) und die Patienten geraten in ein DoC.

Die richtige Diagnosestellung ist von essenzieller Bedeutung, da hierdurch unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für ein Wiedererwachen aus der Bewusstseinsstörung abgeleitet werden können. Diese statistische Wahrscheinlichkeit ist wiederum ausschlaggebend für die Festlegung des weiteren notwendigen klinischen Vorgehens. Oft liegen an diesem Punkt die Entscheidungsmöglichkeiten nicht mehr im Bereich der Medizin sondern gehen in den Bereich der Ethik über (Celesia, 1997).

Koma ist definiert als Zustand tiefer Bewusstlosigkeit, aus welchem der Patient nicht erweckt werden kann (Kondziella et al., 2020). Es handelt sich um eine pathologische Beeinträchtigung beider beschriebenen Dimensionen des Bewusstseins, „Wachheit“ und „Wahrnehmung“ (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Die Augen verbleiben in der Regel geschlossen und es fehlen normale Schlaf-Wach-Rhythmen. Die autonomen Funktionen wie Atmung und Thermoregulation sind eingeschränkt und die Patienten benötigen Atemunterstützung (Gosseries et al., 2011). Zur Gewährleistung der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Zuständen vorübergehender Bewusstlosigkeit, wie zum Beispiel Synkope oder Comotio cerebri, muss die Bewusstlosigkeit zur Diagnosestellung Koma mindestens eine Stunde andauern. Dieser akute, jedoch vorübergehende Zustand kann wenige Tage bis Wochen andauern (Laureys et al., 2010). In Abhängigkeit von Ätiologie und Schweregrad, des zugrunde liegenden Ereignisses, stellt sich der weitere klinische Verlauf nach Koma unterschiedlich dar. Während ein Teil der Koma Patienten den Folgen der zugrundeliegenden Verletzung erliegt, geht der andere Patientenanteil in den Zustand chronischer Bewusstseinsstörungen über. Diese werden nachfolgend erläutert.

## 1.2 Unresponsive Wakefulness Syndrom

Manche Patienten erwachen im Krankheitsverlauf aus dem Koma, erlangen jedoch kein Bewusstsein (Jennett and Plum, 1972). Das sogenannte Unresponsive Wakefulness Syndrom oder kurz UWS. Dieses Syndrom kann als Hinweis auf Genesung nach dem Koma vorübergehend sein oder aufgrund der fehlenden Erholung nach schweren akuten oder chronischen Hirnschädigungen als andauernder Zustand auftreten. In einigen Fällen tritt das UWS direkt nach einer Hirnverletzung auf, ohne initiales Koma (Multi-Society Task Force on PVS, 1994).

Nach der systematischen Metaanalyse von van Erp und Kollegen über die Prävalenz des UWS erweist sich die epidemiologische Datenlage als unzureichend (van Erp et al., 2014). Die zur Verfügung stehenden Daten zeigen eine Varianz der Prävalenz zwischen 0,2/100000 Einwohner in den Niederlanden (Lavrijsen et al., 2005), 1,7/100000 Einwohner in Österreich (Stepan et al., 2004, Stepan et al., 2006) und 6,1/100000 Einwohner in der Lombardei, Italien (Pistarini et al., 2010). In Deutschland leben geschätzt 1500 bis 5000 Patienten mit UWS (Bender et al., 2015). Nach van Erp und Kollegen liegt die Ursache für diese Abweichung in der landesunterschiedlichen Qualität und Verfügbarkeit der Notfallmedizin sowie an den jeweiligen juristischen Entscheidungsmöglichkeiten am Lebensende im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung (van Erp et al., 2014).

Für UWS, das oftmals als ein Schicksal „schlimmer als der Tod“ angesehen wird (Jennett, 1976), sind verschiedene Bezeichnungen gebräuchlich. Als eine der ersten verwendeten Bezeichnungen des klinischen Syndroms ist das sogenannte „apallische Syndrom“ (Kretschmer, 1940) von 1940, sowie das „Coma vigile“ (Calvet and Coll, 1959) von 1959 zu nennen.

In Anlehnung an die erhaltene vegetative Nervenfunktion (z.B. Schlaf-Wach-Rhythmus, selbstständige Atmung, Verdauung, Thermoregulation) wurde die Bezeichnung „Vegetative State oder VS“ verwendet (Laureys et al., 2010). 2010 wurde für das Syndrom ein neuer Begriff eingeführt: Unresponsive Wakefulness Syndrom (Laureys et al., 2010), der im Weiteren vornehmlich verwendet wird. Im

deutschen Sprachgebrauch steht UWS für „Syndrom reaktionsloser Wachheit“, umgangssprachlich „Wachkoma“ (Bender et al., 2022).

Weiter differenzierten Jennet und Plum 1972 zwischen „persistent“ und „permanent“ vegetativen Zustand. Persistent implizierte eine Dauer von einigen Wochen, permanent hingegen beschrieb einen irreversiblen Zustand (Jennett and Plum, 1972). Die Multi-Society Task Force on PVS empfiehlt die Verwendung des eingeführten Begriffes „persistent“ unter nachfolgender Definition: persistierender vegetativer Zustand (persistent vegetative state, PVS) ab einem Monat nach Eintritt des Ereignisses. Wobei die Genesung bis zu einem Jahr nach traumatischer Verletzung erfolgen kann (Celesia, 1997).

Ein Jahr später legt der American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM) die zeitliche Eingrenzung für die Irreversibilität des Terminus „permanent“ auf eine Mindestkrankheitsdauer von 12 Monaten bei traumatischen UWS und drei Monate bei nicht traumatischen UWS fest (Medicine, 1995). Eine Remission ist nach Ablauf dieser beiden Zeiträume kaum zu erwarten. Aufgrund des fehlenden praktischen Nutzens der Untergliederung in persistent und permanent (Celesia, 1997), wird im heutigen klinischen Alltag jedoch nicht zwischen diesen beiden Begriffen differenziert.

Diese Begriffe beschreiben alle einen Zustand, in dem die vegetativen Funktionen erhalten sind, das Bewusstsein einschließlich aller kognitiven Funktionen und Emotionen jedoch erloschen sind (Haupt et al., 2003). Dies entspricht dem bereits beschriebenen Zustand: „Wachheit ohne Wahrnehmung“. Die Patienten zeigen irreguläre Schlaf-Wach-Rhythmen (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). So können über längere Zeiträume tagsüber oder nachts repetitive Phasen geöffneter Augen bemerkt werden, die äußere Wachheit implizieren. Während der Schlafphasen können bei den meisten UWS-Patienten einige elektrophysiologische Muster sowohl des non-REM-Schlafs („non – rapid eye movement“) als auch bei 15 – 20 % der Patienten des REM-Schlafs („rapid eye movement“, Träumen als besondere Zustandsform des Bewusstseins) auftreten (Pavlov et al., 2017). Diese Muster weisen jedoch im Vergleich zu Gesunden Anomalien auf. Pavlov und Kollegen konnten auch bei UWS-Patienten mit langem Krankheitsverlauf Schlafmuster detektieren (Pavlov et al., 2017).

1991 wurde eine Multi-Society Task Force (MSTF) on PVS gegründet, in dem Bestreben eine gemeinsame Definitionsbasis zu finden. Die MSTF vertritt die American Academy of Neurology, die American Neurological Association, die American Association of Neurological Surgeons, die American Academy of Pediatrics und die Child Neurology Society (Celesia, 1997). Eine Konsenserklärung der Task Force wurde im Mai 1994 im New England Journal of Medicine veröffentlicht. In dieser werden die diagnostischen Anforderungen für das UWS durch nachfolgende klinische Kriterien zusammengefasst (Multi-Society Task Force on PVS, 1994):

- (1) Fehlender Hinweis auf Selbst- und Umgebungswahrnehmung sowie fehlende Interaktion mit dem Umfeld.*
- (2) Kein Hinweis auf anhaltende, reproduzierbare, zielgerichtete oder freiwillige Verhaltensreaktion auf visuelle, auditorische, taktile oder noxische Reize.*
- (3) Kein Zeichen von Sprachverständnis oder -ausdruck.*
- (4) Intermittierende Wachheitszustände im Rahmen von Schlaf-Wach-Zyklen.*
- (5) Ausreichend autonome Funktionen des Hypothalamus und Hirnstamm, die ein Überleben mit medizinischer- und Krankenpflege ermöglicht.*
- (6) Darm- und Blaseninkontinenz*
- (7) Variabel ausgeprägte Hirnnervenreflexe (u.a. Pupillen-, Korneal-, vestibulo-okkular oder Würgereflex) und spinale Reflexe.*

Anzumerken ist hierbei, dass nicht immer das Gesamtbild der genannten klinischen Befunde anzutreffen ist, sondern meist einzelne Symptome in unterschiedlicher Kombination auftreten. Damit ist eine eindeutige Diagnosezuordnung nicht immer möglich (Henze, 2004). Deshalb sind serielle diagnostische Verhaltensuntersuchungen am Patientenbett erforderlich.

Vor Feststellung der Diagnose UWS gilt es, Patienten herauszufiltern, deren Grunderkrankung degenerativen Ursprunges ist und die Patienten schwer beeinträchtigt (zum Beispiel Morbus Alzheimer). Diese können aufgrund von medikamentösem Einfluss (Neuroleptika oder Antidepressiva, die zu serotonergen oder anticholinergen Syndromen führen), Infektionen,

überlagernden chirurgischen Erkrankungen, Krampfanfällen (nicht konvulsiver Status epilepticus) oder Störungen im endokrinologischen (Hypothyreose durch fehlende Substitution von L-Thyroxin) oder metabolischen Haushalt (Hyponatriämie, renale oder hepatische Enzephalopathie, Hypo- oder Hyperglykämie, Hypovitaminose wie z.B. Vitamin B<sub>1</sub> Mangel) kurzzeitig eine Bewusstseinsstörung erleiden (Bender, 2016). Die Möglichkeit einer solchen vorübergehenden metabolischen oder toxischen Enzephalopathie muss vor Feststellung eines anhaltenden vegetativen Zustandes ausgeschlossen werden (Bernat, 1992).

Der Multi-Society Task Force on PVS zu Folge ist eine Wiedererlangung des Bewusstseins bei Patienten (Erwachsene als auch Kinder) mit einem posttraumatischen PVS nach 12 Monaten unwahrscheinlich. Handelt es sich um einen nicht traumatischen PVS ist die Genesung bereits ab drei Monate als äußerst selten anzusehen (Multi-Society Task Force on PVS, 1994).

Die Studienlage verdeutlicht jedoch, dass eine Genesung auch nach drei Jahren im Zustand des UWS möglich ist (Steppacher et al., 2014).

### **1.3 Minimally Conscious State**

Der sich dem UWS anschließende Status wurde 2002 von der Aspen Neuro-Behavioral Conference workgroup unter Leitung von Giacino als Minimally Conscious State (MCS - im deutschen Sprachgebrauch: „Syndrom des minimalen Bewusstseins“) beschrieben (Bender et al., 2022).

Für Patienten mit Bewusstseinsveränderungen, deren klinisches Bild weder die Diagnosekriterien für Koma noch für UWS erfüllen, legten dabei Giacino und Kollegen erstmalig Konsensempfehlungen für die Definition und Diagnosekriterien des MCS fest. Demzufolge grenzt sich MCS von den Diagnosen Koma oder UWS durch klar erkennbare Verhaltensweisen ab, die jedoch inkonsistent sind. (Giacino et al., 2002)

Das als erstes erkenntliche und gleichzeitig eines der deutlichsten Zeichen der Genesung aus dem UWS ist die anhaltende visuelle Fixierung (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Neben der visuellen Fixierung weisen Patienten im

MCS reproduzierbare und anhaltende Bewusstseinsmuster auf. Zu diesen zählen unter anderem die Fähigkeiten einfache Befehle zu befolgen, gestische oder verbale Ja/Nein-Antworten zu geben, sich verständlich zu äußern oder anderweitig zielgerichtetes Verhalten zu zeigen (Giacino et al., 2002). In Abgrenzung zu UWS-Patienten, deren Verhaltensweisen auf reflexive Aktivitäten zurückzuführen sind, zeigen MCS-Patienten Verhaltensweisen, die als Reaktion auf spezifische Umweltreize auftreten (Giacino, 2004b). Hierunter fallen gemäß J. Giacino (Giacino, 2004b):

- *Lächeln oder Weinen nach verbaler oder visueller Exposition gegenüber emotionalen, aber nicht neutralen Stimuli.*
- *Vokalisation oder Gesten, die durch Fragen oder Kommentare einer zweiten Person ausgelöst werden.*
- *Das Greifen nach Objekten mit einer klaren Beziehung zwischen dem Ort des Objekts und der Richtung des Greifens.*
- *Visuelles Verfolgen oder anhaltendes Fixieren von Objekten, die in das Blickfeld gerückt werden.*
- *Berühren oder Greifen von Objekten mit Anpassung auf die Größe oder Form des Objekts.*

Diese klinischen Befunde sind, wie im UWS beschrieben, fluktuierend und benötigen wiederholende diagnostische Untersuchungen, um Fehldiagnosen zu vermeiden (Giacino, 2004b). So befinden sich circa 43 %, der als UWS diagnostizierten Patienten, tatsächlich zumindest in einem minimalen Bewusstseinszustand (MCS) (Giacino et al., 2002). Dies hat eine hohe klinische Bedeutung aufgrund des prognostischen Unterschiedes zwischen UWS- und MCS-Patienten, der bei letzteren als günstiger angesehen wird (Giacino, 2004b). Ebenso können tagsüber auftretende Schlafepisoden, die mit einem verringerten Erregungsniveau einhergehen, zu diagnostischen Fehleinschätzungen in der Verhaltensbeurteilung führen.

Die Autoren einer klinischen Studie zur Verteilung von Schlaf und Wachsein von DoC-Patienten weisen darauf hin, dass der Schlafanteil der MCS-Patienten im Vergleich zu UWS-Patienten nachts größer ist und geringere Anomalien im Schlaf-Wach-Zyklus aufweisen. Wird dieser jedoch mit der gesunden

Kontrollgruppe verglichen, sind die nächtlichen Schlafepisoden der MCS-Patienten allerdings noch reduziert und tagsüber erhöht. (Mertel et al., 2020)

Mittels der Fähigkeit zur Befolgung einfacher Befehle kann innerhalb der Gruppe der MCS-Patienten zusätzlich die Untergliederung in die Subkategorien MCS minus und MCS plus erfolgen. MCS minus ist charakterisiert durch fehlende Reaktion auf Aufforderung, MCS plus hingegen durch das Vorhandensein von Befehlsbefolgung und weist somit auf ein höheres Level an verhaltensbezogene Interaktionen hin (Bruno et al., 2012).

Erlangen die Patienten die Fähigkeit zur funktionellen Kommunikation oder den funktionellen Objektgebrauch wieder, wird dies als EMCS oder auch Exit-MCS klassifiziert (Giacino et al., 2002). Jedoch ist anzumerken, dass EMCS-Patienten anhaltende, ausgeprägte Störungen und erhebliche Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der Orientierung zeigen (Bodien et al., 2020).

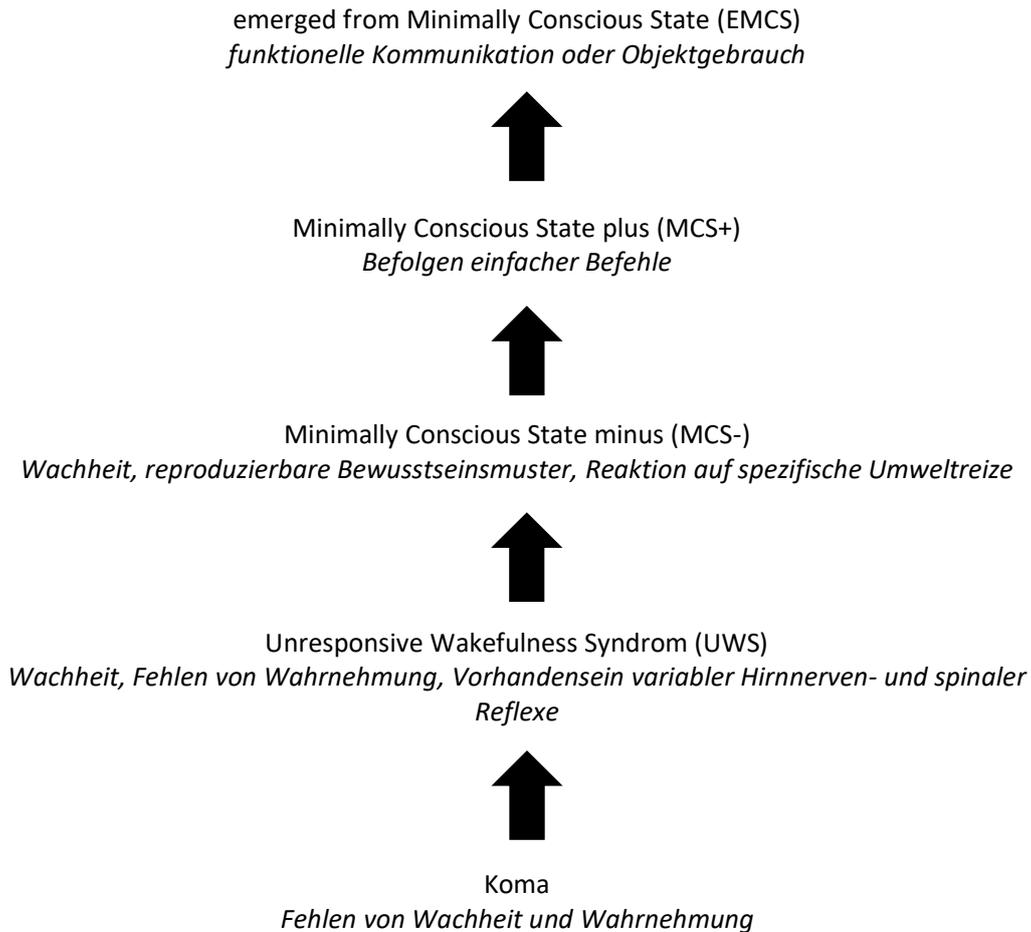


Abbildung 2: Klinische Charakteristika in der Differenzierung der Bewusstseinsstörungen Koma, Unresponsive Wakefulness Syndrom (UWS), Minimally Conscious State (MCS) minus, MCS plus und emerged from Minimally Conscious State (EMCS). Modifizierte Abbildung nach Bruno et al., 2012

## 1.4 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch gilt es im klinischen Alltag den Formenkreis der DoC unter anderem vom Locked-In-Syndrom (Synonym Pseudokoma) und akinetischen Mutismus abzugrenzen.

Ein wesentlicher Unterschied des Locked-in-Syndroms im Vergleich zu den beschriebenen Krankheitsbildern des DoC ist in der Tatsache zu sehen, dass sowohl das Bewusstsein erhalten ist als auch die Wachheit. Ursächlich hierfür ist zumeist eine Basilaristhrombose oder Hirnstammblutung. Im Vordergrund steht die Schädigung der im Hirnstamm lokalisierten Pyramidenbahn und Hirnnervenkerne. Kortikale Strukturen hingegen sind meist nicht betroffen

(Henze, 2004). Im Gegensatz hierzu zeigt sich beim Krankheitsbild UWS aus dem Formenkreis der DoC eine schwere Funktionsstörung des Großhirns bei intaktem Hirnstamm (Bender et al., 2022).

Kennzeichnend für das Locked-in-Syndrom ist eine Tetraplegie der Extremitäten und Gesichtsmuskulatur mit Ausnahme vertikaler Augenbewegungen, sowie das Fehlen eines intakten Schlaf-Wach-Rhythmus (Laureys et al., 2005). Der Erhalt der vertikalen Augenbewegung liegt in der anatomischen Lage des vertikalen Blickzentrums im rostralen interstitialen Kern des Fasciculus longitudinalis medialis (Lang and Lang, 2015) im Mesencephalon begründet. Der Patient ist bei weitgehend intakter Vigilanz und erhaltener kognitiver Leistung in seinem Körper eingeschlossen („locked-in“ = eingeschlossen).

Der Begriff des akinetischen Mutismus beschreibt nach Ackermann und Ziegler einen Zustand fehlender motorischer Aktivität bei scheinbarer Wachheit des Patienten (Ackermann and Ziegler, 1995). Der Name setzt sich zusammen aus „Akinese“, also die pathologische Bewegungslosigkeit der Skelettmuskulatur und „Mutismus“, dem Schweigen ohne Defekt des Sprachzentrums oder der Sprachorgane.

Es zeigt sich eine Symptomkonstellation aus verminderter Reagibilität auf äußere Reize bei scheinbar vorhandener Vigilanz, fehlende Plegie oder Paresen, fehlende pathologisch veränderte Muskeldehnungsreflexe oder -kloni, erhaltene Schlaf-Wach-Zyklen, jedoch Stuhl- und Urininkontinenz (Moser et al., 1995).

Ursprünglich wurde dieser Terminus nur bei Tumoren im Bereich des dritten Ventrikels verwendet, mittlerweile auch bei anderen Ätiologien, die zu einem ähnlichen klinischen Bild führen, wie die bilaterale Schädigung der A. cerebri anterior (Ackermann and Ziegler, 1995).

## 1.5 Messungstools

Um eine korrekte Diagnosezuordnung, basierend auf Verhaltensreaktionen, gewährleisten zu können, sind standardisierte Messungstools erforderlich, die sich durch eine praktikable klinische Handhabung auszeichnen.

### 1.5.1 JFK Coma Recovery Scale-Revised

Die am häufigsten angewandte Skala stellt die internationale JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) dar. Die 1991 von J. Giacino entwickelte Coma Recovery Scale dient der Erfassung und Einordnung der Remission schwerer Bewusstseinszustände (Giacino et al., 1991). Aufgebaut ist die CRS aus den sechs Unterkategorien auditive, visuelle, motorische und oromotorische/verbale Funktionen, Kommunikations- und Arousskala mit insgesamt 25 Items. Nach Überarbeitung 2004 entstand die revidierte Form der CRS (Giacino et al., 2004) mit 23 Items, durch Hinzufügen neuer Items, Kombination ursprünglicher Items zu einem oder Entfernung von Items (Maurer-Karattup et al., 2010). Einen Überblick über die CRS-R Skala bietet Abbildung 3. Anhand der vergebenen Punktwerte, die je nach Subkategorie von 0 - 6 reichen, wird die Einordnung der Bewusstseinszustände ermöglicht. Die Einordnung erfolgt hierarchisch, d.h. von pathologischen bzw. reflexiven zu kognitiven Verhaltensweisen. So korrelieren Verhaltensweisen auf einem hohen neurologischen Funktionsniveau mit einem entsprechend hohen Punktwert.

Die CRS-R Gesamtpunktzahl ist die Summe aus der höchsten für jede Subskala erzielte Punktwert. Hierbei kann ein Gesamtpunktwert von minimal 0 (völliges Fehlen von Reaktionen, Koma) bis maximal 23 (wach und orientiert, adäquat kontaktfähig mit funktioneller Kommunikation) erreicht werden. Einzelne Unterpunkte sind hierbei entscheidend für die Differenzierung zwischen UWS, MCS minus, MCS plus und EMCS. So erlaubt zum Beispiel die in Abbildung 3 ersichtliche \* Markierung der Items eine Zuordnung zu MCS minus.

Die Anwendung der CRS-R Skala wird sowohl für subakute DoC-Patienten im Bereich der Intensivstationen als auch für chronisch kranke DoC-Patienten in

Rehabilitationsstationen oder Langzeitpflegeeinrichtungen empfohlen (Kondziella et al., 2020).

Erschwert wird die korrekte Diagnosestellung allerdings bei Vorhandensein von motorischen, kognitiven oder körperlichen Beeinträchtigungen der Patienten, wie zum Beispiel Paresen oder Taubheit. Dies kann zu falschen Rückschlüssen in der Beurteilung der einzelnen Subkategorien führen und somit zu Fehldiagnosen, welche Auswirkung auf die weitere Behandlung haben. Um Fehldiagnosen zu vermeiden, besteht die Empfehlung die Klassifikation des Bewusstseinslevels nicht auf einer isolierten Untersuchung zu basieren, sondern auf wiederholten Durchführungen des CRS (Kondziella et al., 2020). Ein weiteres Problem ist die Unterscheidung zwischen gezielt, willentlichen und ungezielt, unwillkürlichen Bewegungen oder Reflexen (Maurer-Karattup et al., 2010). Zu beachten ist auch, dass die Verwendung des CRS-R im klinischen Alltag zu logistischen Herausforderungen führen kann. Die Gründe hierfür sind der Zeitaufwand von 15 bis 60 min und die Tatsache, dass die Einteilung durch erfahrenes Personal stattfinden sollte (Kondziella et al., 2020).

JFK COMA RECOVERY SCALE ©2004														
Record Form														
This form should only be used in association with the "CRS-R ADMINISTRATION AND SCORING GUIDELINES" which provide instructions for standardized administration of the scale.														
Patient:					Diagnosis:									
Date of onset:					Date of Admission:									
Date														
Assessment					1		2		3		4		5	
AUDITORY FUNCTION SCALE					#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC
4 – Consistent Movement to Command <sup>■</sup>														
3 – Reproducible Movement to Command <sup>■</sup>														
2 – Localization to Sound														
1 – Auditory Startle														
0 – None														
VISUAL FUNCTION SCALE					#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC
5 – Object Recognition <sup>■</sup>														
4 – Object localization: Reaching*														
3 – Visual Pursuit*														
2 – Fixation*														
1 – Visual Startle														
0 – None														
MOTOR FUNCTION SCALE					#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC
6 – Functional Object Use†														
5 – Automatic Motor Response*														
4 – Object Manipulation*														
3 – Localisation to Noxious Stimulation*														
2 – Flexion Withdrawal														
1 – Abnormal Posturing														
0 – None														
OROMOTOR/VERBAL FUNCTION SCALE					#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC
3 – Intelligible Verbalization <sup>■</sup>														
2 – Vocalization/Oral Movement														
1 – Oral Reflexive Movement														
0 – None														
COMMUNICATION SCALE					#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC
2 – Functional: Accurate†														
1 – Non-functional: Intentional <sup>■</sup>														
0 – None														
AROUSAL SCALE					#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC	#	TCC
3 – Attention														
2 – Eye Opening w/o Stimulation														
1 – Eye Opening with Stimulation														
0 – Unarousable														
TOTAL SCORE														

\* Denotes Minimally Conscious State Minus (MCS-)  
 ■ Denotes Minimally Conscious State Plus (MCS+)  
 † Denotes emergence from Minimally Conscious State (eMCS)  
 TCC Test Completion Code

Abbildung 3: JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) mit möglicher Untergliederung in die Bewusstseinszustände Minimally Conscious State minus und plus oder emerged from Minimally Conscious State (EMCS). (Giacino, 2004a)

### 1.5.2 Glasgow Outcome Scale Extended

Zur Bewertung des Genesungsgrades bewusstseinsgestörter Patienten wird die global gültige Glasgow Outcome Scale (GOS) von Jennett und Bond angewendet (Jennett and Bond, 1975). Die klinischen Ergebnisse werden hierbei in fünf Kategorien unterteilt. Diese reichen von Tod über UWS, schwere Behinderung, moderate Behinderung bis hin zur Genesung. Die erweiterte Version, die sogenannte GOSE, erlaubt eine detailliertere Untergliederung in insgesamt acht Kategorien. Vorteil ist, dass die Skala auch als strukturiertes Interview zum Beispiel telefonisch genutzt werden kann. Nachteilig stellt sich die fehlende Möglichkeit einer Differenzierung zwischen UWS- und MCS-Patienten dar. Daher ist eine dritte Variante im Umlauf, die modifizierte Glasgow Outcome Scale (mGOS) (Li et al., 2015). Überblick über GOS, GOSE und mGOS bietet die Abbildung 4.

GOS	GOSE	mGOS	Bedeutung
1 = death	1 = death	1 = death	Tod
2 = UWS	2 = UWS	2 = UWS	reaktionslos, keine kognitiven Funktionen
		3 = MCS	
3 = severe disability	3 = lower severe disability 4 = upper severe disability	4 = severe disability	Bewusstsein vorhanden, Lebensführung ohne Unterstützung nicht möglich
4 = moderate disability	5 = lower moderate disability 6 = upper moderate disability	5 = moderate disability	Selbstständige Lebensführung möglich, jedoch eingeschränkt im Arbeitsleben
5 = good recovery	7 = lower good recovery 8 = upper good recovery	6 = good recovery	Geringe Beeinträchtigungen, die das tägliche Leben nicht einschränken

Abbildung 4: Gegenüberstellung der Glasgow Outcome Scale (GOS), Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) und modifizierter Glasgow Outcome Scale (mGOS). Modifizierte Abbildung nach (Rohaut, 2017)

## 1.6 Ethischer Hintergrund

Die ethische Komplexität besteht darin, dass Patienten in DoC nicht autonom handeln können. Entscheidungen im Namen der Patienten müssen von den Angehörigen und dem ärztlichen Fachpersonal getroffen werden.

Aufgrund der hohen Kosten für Pflege und Therapie der DoC-Patienten hat auch die Gesellschaft ein gewisses Maß an Interesse an diesem Themengebiet.

Zu den pflegerischen Aspekten zählen Ernährung, Flüssigkeitszufuhr, körperliche Pflege zur Aufrechterhaltung der Hygiene und menschlichen Würde, sowie Physiotherapie zur Vermeidung von Kontraktionen (Celesia, 1997). Bei der Therapie sind insbesondere die mechanische Beatmung, Hirnstimulation und Medikamenteneinnahme zu nennen. Auch wirkt sich die meist lange Verweildauer in einem Heim kostenintensiv aus. Nach der MSTF belaufen sich die jährlichen Kosten für die Pflege von UWS-Patienten in der USA zwischen \$1 und \$7 Milliarden (Multi-Society Task Force on PVS, 1994).

Die schwerwiegende Entscheidung über die Fortführung oder Beendigung der Pflege muss von den Angehörigen auf Anraten des Arztes getroffen werden. Dabei bieten vorab mündlich oder schriftlich abgegebene Patientenverfügungen eine wertvolle Hilfestellung.

G. Celesia formulierte 1997 das ethische Dilemma wie folgt: *„[...] , wenn die einzige Errungenschaft der aggressiven Pflege die Erhaltung eines nicht empfindungsfähigen Körpers ist, ist diese Entscheidung dann moralisch gerechtfertigt? Weigern wir uns, dem Tod ins Auge zu sehen, indem wir lebendige Körper ohne Geist erhalten?“* (Celesia, 1997).

Dies verdeutlicht die hohe Bedeutung der prognostisch relevanten Prädiktoren, damit von ärztlicher Seite der betroffenen Familie statistische Wahrscheinlichkeiten genannt und so eine Hilfestellung gegeben werden kann.

## **1.7 Ätiologie**

Die Gruppe von Bewusstseinsstörungen auslösenden Faktoren ist sehr heterogen.

Zum einen sind progressive Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) als Ursache der DoC zu nennen. Da diese unweigerlich zum Tod führen und somit ein Ausschlusskriterium dieser Arbeit sind, finden sie außerhalb dieses Kapitels keine weitere Erwähnung. Progressive Erkrankungen des ZNS gliedern sich weiter auf in degenerative (z.B. Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Creutzfeld-Jakob Erkrankung), metabolische (z.B. mitochondriale Enzephalopathie) und neoplastische Erkrankungen (z.B. Glioblastom). (Celesia, 1997)

In dieser Arbeit finden vor allem die beiden Hauptgruppen traumatische und nicht traumatische Ursachen Beachtung.

Traumatische Gründe (TBI = Traumatic Brain Injury) stellen unter anderem Stürze, Verkehrsunfälle oder Verletzungen durch Gewalttaten dar. Traumatische DoC-Patienten können in jeder Altersgruppe gefunden werden. Die Gruppe der traumatischen Läsionen entspricht der häufigsten Ursache einer Bewusstseinsstörung (Nekrasova et al., 2022).

In Abgrenzung dazu umfasst der Überbegriff nicht traumatisch zum Beispiel die Ätiologie der vaskulären und anoxischen Hirnläsionen. Die meisten Patienten in dieser Gruppe sind mittleren bis höheren Alters (Celesia, 1997) mit Ausnahme von anoxischen Hirnschäden nach Beinahe-Ertrinken die hauptsächlich im Kinder- und Jugendalter (Moon and Long, 2002) auftreten. Die Gruppe der vaskulären Schädigungen schließt Hirnblutungen (epidural, subdural und subarachnoidal) und Schlaganfall mit ein. Hierunter fallen sowohl der ischämische als auch der hämorrhagische Insult. Ersterer wird zum Beispiel durch thromboembolische Verschlüsse arterieller Hirngefäße oder Atherosklerose ausgelöst, letzterer beispielsweise durch eine intrazerebrale Blutung oder Subarachnoidalblutung.

Der anoxische Hirnschaden (Synonyme „hypoxischer Hirnschaden“ oder „hypoxisch-ischämische Enzephalopathie“) ist eine primär globale Erkrankung des Gehirnes, deren Hauptursache in der pathologisch reduzierten Sauerstoffzufuhr liegt. Hierbei werden die Begriffe „Anoxie“ und „Hypoxie“ im klinischen Gebrauch synonym verwendet, wobei Anoxie das völlige Fehlen von Sauerstoff und Hypoxie hingegen ein vermindertes Sauerstoffangebot beschreibt. Die Ätiologie anoxische Hirnschädigung bei DoC-Patienten kann auf verschiedenen Ursachen basieren, so zum Beispiel:

- Verminderte Sauerstoffsättigung des Blutes durch Pneumonie, Lungenödem, Erhängen, Ertrinken.
- Stase des Blutflusses bei HerzKreislaufstillstand.

Zudem zählen zu den nicht traumatischen Ursachen, die nicht in die bisher aufgeführte Kategorie vaskulär oder anoxisch fallen, zum Beispiel Infektionen, Intoxikationen sowie bakteriell oder viral bedingte Enzephalitis oder Meningitis.

## 1.8 Klinische Prädiktoren

Für die Angehörigen der DoC-Patienten ist die Frage nach der Wahrscheinlichkeit der Genesung von elementarer Bedeutung.

Als wichtige klinische Prädiktoren in der Vorhersage des klinischen Outcomes bei DoC-Patienten werden neben der Diagnose und dem neurologischen Status, die Ätiologie, das Alter und die Zeitspanne seit Eintritt des Ereignisses diskutiert. Diese Prädiktoren beeinflussen in unterschiedlicher Stärke die Kurz- und Langzeitergebnisse.

1997 lieferte die Studie von J. Giacino und K. Kalmar den ersten empirischen Beweis dafür, dass sich der Heilungsverlauf zwischen UWS- und MCS-Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Verletzung zu Gunsten der MCS-Patienten unterscheidet (Giacino and Kalmar, 1997). Studien aus dem 21. Jahrhundert stützen die These, dass die Diagnose MCS in der Regel mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Wiedererlangung des Bewusstseins im Vergleich zu UWS-Patienten verbunden ist (Boltzmann et al., 2022, Kang et al., 2022, Nekrasova et al., 2022).

Informationen über den neuropsychologischen Status der DoC-Patienten ergeben sich aus der CRS-R Skala. Bagnato et al. zeigte in einer Studie mit 31 UWS-Patienten, die bis zu 12 Monate nach Verletzung mittels CRS-R beurteilt wurden, die Bedeutung der zur Diagnostik verwendeten CRS-R Subskalen auf die Vorhersage der Remission. Insgesamt erlangten in dieser Kohortenstudie 21 von 31 Patienten das Bewusstsein wieder. Davon zeigten 52,4 % der Patienten in nur einer Subskala Verhaltensweisen, die auf Bewusstsein hindeuten. Hiervon wiederum handelte es sich bei 42 % um Verhaltensweisen auf der visuellen und bei 9,5 % auf der motorischen Skala. Auf mindestens zwei Subskalen zeigten mehr als 20 % der in Remission befindlichen Patienten bewusste Verhaltensweisen. Hier ist anzumerken, dass immer die visuelle und motorische Funktion beteiligt waren. (Bagnato et al., 2017)

Dies legt nahe, dass bestimmte Subskalen mit einem unterschiedlichen Vorhersagewert für das klinische Outcome verbunden sind. Es ist jedoch gebräuchlich den Gesamtwert der Subskalen anzugeben (Boltzmann et al.,

2022), wodurch der Vorhersagewert der einzelnen Unterskalen eingeschränkt wird.

Ein weiterer potenzieller Prädiktor für die Genesung stellt die Ätiologie dar. Bereits im Review der MSTF von 1994 wird der Unterschied in der Genesungswahrscheinlichkeit nach traumatischer und nach nicht traumatischer Genese deutlich. Von 434 PVS-Patienten nach Schädelhirntrauma erlangten nach drei Monaten 33 % das Bewusstsein wieder, nach sechs Monaten 52 % und nach 12 Monaten nur noch weitere sieben Patienten. Im Gegensatz hierzu wurden 169 PVS-Patienten ohne traumatische Ursache beobachtet. Nur 11 % der Patienten erreichten in den ersten drei Monaten eine Genesung, 89 % verstarben oder verblieben in PVS. In der sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit konnten lediglich zwei weitere Personen ihr Bewusstsein wiedererlangen. (Multi-Society Task Force on PVS, 1994)

Ähnliche Beobachtungen werden auch in neueren Studien dokumentiert. DoC als Folge einer traumatischen Schädelhirnverletzung wird mit einer günstigeren Prognose in Verbindung gebracht (Nekrasova et al., 2021). Liu et al. untersuchten in einer retrospektive Studie 154 UWS- und MCS-Patienten über ein bis acht Jahre Nachbeobachtungszeit und berichteten, dass Patienten mit TBI mit 73,9 % die höchste Langzeitüberlebensrate aufwiesen. Der Wert für vaskuläre Hirnläsionen betrug 72,1 % und anoxisch 65 %. (Liu et al., 2023)

In der Multicenter Studie von Pascarella et al. wird deutlich, dass die Patienten mit anoxischer Hirnläsion die schlechteste Prognose haben. Der Anteil an Patienten, die sich nicht von der chronischen Bewusstseinsstörung erholten, war unter den hypoxischen Schäden signifikant höher im Vergleich zu vaskulären und traumatischen Verletzungen. (Pascarella et al., 2018)

Jüngeres Alter scheint mit einem guten klinischen Ausgang verbunden zu sein (Xiong et al., 2022, Nekrasova et al., 2022, Estraneo et al., 2019). So zeigten auch Nekrasova und Kollegen in einer Studie mit 184 DoC-Patienten, dass in allen Ätiologiekategorien, die typischerweise zu einem UWS oder MCS führen, das jüngere Alter für die Zunahme des Bewusstseinsniveaus entscheidend ist (Nekrasova et al., 2022).

Auch die MSTF beschreibt, dass TBI Patienten über dem 40. Lebensjahr im Vergleich zu jüngeren Patienten eine schlechtere Chance auf Wiedererwachen

haben (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Als eine mögliche Erklärung für den Einfluss des Alters auf die Genesung kann die veränderte neuronale Plastizität des Gehirns und die höheren Komorbiditäten bei älteren Menschen angesehen werden (Boltzmann et al., 2022).

Die Bedeutung des Alters scheint jedoch nicht konsistent zu sein. Liu et al. konnte in der bereits beschriebenen retrospektiven Studie entgegen früherer Studien keinen Alterseffekt bestätigen (Liu et al., 2023). Wohingegen Steppacher und Kollegen in einer Studie mit 102 DoC-Patienten lediglich für UWS-Patienten eine positive Korrelation zwischen jüngerem Alter und Genesung feststellen konnten (Steppacher et al., 2014).

Die Multi Society Task Force on PVS veröffentlichte in ihrem Review von 1994, dass eine Genesungschance für PVS Patienten mit Schädelhirntrauma nach 12 Monaten unwahrscheinlich ist und nach nicht traumatischen Verletzungen bereits nach drei Monaten (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Neuere Studien weichen von dieser Schlussfolgerung ab. Liu und Kollegen zeigen eine achtjährige Überlebensrate von chronisch bewusstseinsgestörten Patienten von 69,7 % (Liu et al., 2023). In der Studie von Bareham et al. wurden 39 DoC-Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. Eine Verbesserung nach der Verletzung zeigte sich erst nach 22 Monaten (Bareham et al., 2019). Später als die in den Leitlinien vorgeschlagenen Zeitpunkte für die Dauerhaftigkeit der Diagnose von 12 Monate (bei TBI) und drei Monate (bei nicht TBI). Das längere Erholungspotenzial in der Gruppe der traumatischen Ätiologie konnte jedoch von Bareham et al. nicht unterstützt werden (Bareham et al., 2019).

Die meisten bisher existierenden Studien über Patienten in DoC untersuchen jedoch nur die Prognose über eine Nachbeobachtungszeitspanne von 14 Tage bis sechs Monate nach Ereignis (Dijkland et al., 2020). Neuere Studien schließen eine längere Nachbeobachtungszeit mit ein. So erlangten in der Untersuchung von Nekrasova et al. aus einem DoC Patientenkollektiv von 184 Patienten noch 21 % während der zwei Jahres follow up Zeit das Bewusstsein (Nekrasova et al., 2022).

## 1.9 Fragestellung

In den letzten Jahrzehnten nimmt die Anzahl der veröffentlichten Studien kontinuierlich zu. Die Fülle an neuen Forschungs- und medizinischen Erkenntnissen erschwert den Überblick zur Datenlage bestimmter Themengebiete. Systematische Reviews mit angeschlossener Metaanalyse stellen eine Möglichkeit dar, rasch den aktuellen Stand der evidenzbasierten Medizin in Erfahrung zu bringen.

In der vorliegenden Arbeit mit dem Titel „Klinisches Outcome bei chronischen Bewusstseinsstörungen: Eine Meta-Analyse individueller Patientendaten“ geht es um die Beantwortung der folgenden Fragen (Pavlov et al., 2024):

- Wie hoch ist die zeitliche Schwelle, ab der die Wahrscheinlichkeit der Wiedererlangung des Bewusstseins so gering wird, dass sie praktisch gegen Null tendiert?
- Unterscheidet sich dieser Verlauf der Wiedererlangung des Bewusstseins je nach Diagnose, Ätiologie, Alter, Geschlecht oder neuropsychologischem Status (CRS-R Subskalen)?

Dies soll anhand des vorliegenden systematischen Reviews und der angeschlossenen Metaanalyse statistisch quantitativ geklärt werden. Damit dann eine Aussage über die Prognose chronisch bewusstseinsgestörter Patienten getroffen werden kann. Dies hat nicht nur eine direkte Auswirkung auf die zu erfolgende medizinische Diagnostik und Therapie, sondern auch eine hohe Bedeutung für die Bezugspersonen. Hierzu wurden zahlreiche Studien, die den klinischen Verlauf von DoC-Patienten dokumentieren, analysiert und mithilfe einer Metaanalyse untersucht.

Wird in dieser Arbeit über Patienten geschrieben, beinhaltet dies sowohl männliche als auch weibliche Patienten\*innen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird das generische Maskulinum verwendet.

## 2 Material und Methode

### 2.1 Überblick Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Die Tatsache, dass die Zahl publizierter wissenschaftlicher Arbeiten pro Jahr erheblich zunimmt, erschwert es niedergelassenen und klinisch tätigen Ärzten sowie Wissenschaftlern über medizinische Themengebiete aktuell und umfassend informiert zu sein. Das exponentielle Wachstum empirischer Ergebnisse innerhalb der medizinischen Forschung zeigt sich schon daran, dass mittlerweile über 5.600 medizinische Fachzeitschriften jährlich mehr als 2 Mio. Artikel publizieren (Haring, 2018). Hier versprechen Artikel, die eine systematische Zusammenfassung eines bestimmten Themengebietes oder einer definierten Fragestellung bieten, eine gewisse Übersicht. Des Weiteren werden sie zur Untersuchung von Zusammenhängen genutzt, die im Rahmen der Einzelstudien bei zu geringer Fallzahl keine ausreichende statistische Power aufweisen (Blettner et al., 1997) oder Ergebnisse in Einzelstudien widersprüchlich oder inkonsistent sind (Haring, 2018).

Zur Ergebnissynthese von Einzelstudien stehen unter anderem folgende Publikationsformen zur Verfügung

- narrative Review
- Systematische Übersichtsarbeiten
- Metaanalysen publizierter Daten
- gepoolte Reanalysen

Narrative Reviews ermöglichen einen Überblick über ein bestimmtes Themengebiet, weisen jedoch den geringsten Evidenzgrad unter den vier aufgeführten Literaturformen auf (Ressing et al., 2009). Dies liegt darin begründet, dass die Literaturrecherche und somit Artikelauswahl subjektiv und unsystematisch stattfindet (Blettner et al., 1997). Daher wird zum Beispiel im deutschen Ärzteblatt das Synonym „selektive Literaturübersicht“ verwendet. Zu berücksichtigen ist, dass der Subjektivität eine unbewusste Tendenz zugrunde liegt, diejenigen Artikel auszuwählen, die den bereits vorhandenen Ideen entsprechen, und Alternativen zu ignorieren.

Die fehlende Objektivität und Methodik erhöhen das Risiko für Bias und systematische Fehler (Antman et al., 1992). Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen in narrative Reviews sind schlecht reproduzierbar.

Hiervon grenzen sich die sogenannten systematischen Übersichtsarbeiten ab. Auch bekannt unter den Begriffen „systematischer Literaturreview“ oder „systematic review“. Ziel ist es, unter Beachtung a priori festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien möglichst alle publizierten Studien des untersuchten Themas zu berücksichtigen (Montori et al., 2003). So wird nach Cook et al. eine Begrenzung des Bias durch eine systematische Zusammenstellung, kritische Bewertung und Synthese aller relevanten Studien zu einer bestimmten Fragestellung erreicht (Cook et al., 1995).

Kennzeichnend für diese Art der wissenschaftlichen Arbeit ist das Vorgehen nach einem zu Beginn festgelegten Schema, das in einem Studienprotokoll niedergeschrieben wird. Dies beinhaltet zum Beispiel die Fragestellung, Hypothesen, Suchkriterien (Ein- und Ausschlusskriterien), Literaturrecherche und Suchstrategie (Ressing et al., 2009).

Zur quantitativen Auswertung der Zusammenfassung kann an eine systematische Übersichtsarbeit eine Metaanalyse angeschlossen werden. Dazu werden statistische Analysen angewandt, um den Datensatz der eingeschlossenen Studien zusammenfassen und analysieren zu können. Diese weisen den höchsten Evidenzgrad auf und finden Verwendung in der Erstellung von S2- und S3- Leitlinien. Unterschieden wird zwischen einer Metaanalyse publizierter Daten und einer gepoolten Reanalyse. Der Unterschied besteht in der Herkunft der Daten. Auf der einen Seite werden für die in der „Metaanalyse publizierter Daten“ diejenigen Datensätze verwendet, die bereits in den Primärstudien veröffentlicht wurden. Auf der anderen Seite fließen bei gepoolten Reanalysen nur bei den Autoren persönlich angefragte Individualdaten zu allen in der Einzelstudie verwendeten Parametern in die Arbeit ein (Ressing et al., 2009). Daher der synonym verwendete Begriff: „Metaanalyse von Individualdaten“. Nachteilig ist hierbei die Abhängigkeit von der Kooperation der jeweiligen Autorenschaft. Die gesammelten Originaldaten fließen in eine Datenbank ein und werden nach bestimmten Kriterien ausgewertet.

Anleitungen, die methodische Leitlinien zur Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen beinhalten, gewährleisten dabei notwendige Standards.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Form einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Individualdaten gewählt. Zur Auswertung der Kohorte wurde ein Cox Proportional Hazards Modell mit intervallzensierten Daten durchgeführt. Auf diese Weise kann der geplanten, speziellen Analyse der individuellen Patientendaten gerecht werden. Stellt bei einer typischen Metaanalyse das Ergebnis einer Studie die Einheit dar (gebildet aus Parametern zur Errechnung der Effektstärke wie Mittelwerte, Standardabweichungen, Stichprobengröße), wird diese in der hier verwendeten Analyse aus einem Patienten gebildet.

Bei Fehlen von publizierten Datensätzen wurden die Autoren mit Bitte um Übersendung anonymisierter Individualdaten kontaktiert. Als Anleitung diente der von Tawfik veröffentlichte Artikel „A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data.“ (Tawfik et al., 2019).

## **2.2 Literaturrecherche**

Die im Nachfolgenden aufgeführten Schritte bis zur Erhebung sowie der Auswertung und Interpretation des Datensatzes werden auch im Artikel „Predicting outcome in disorders of consciousness: a mega-analysis“ (Pavlov et al., 2024) beschrieben.

### *2.2.1 Reviewfrage*

Als primäre Ziele der Metaanalyse wurde die Klärung folgender bereits dargelegter Fragen definiert:

- Wie hoch ist die zeitliche Schwelle, ab der die Wahrscheinlichkeit der Wiedererlangung des Bewusstseins so gering wird, dass sie praktisch gegen Null tendiert?

- Unterscheidet sich dieser Verlauf der Wiedererlangung des Bewusstseins je nach Diagnose, Ätiologie, Alter, Geschlecht oder neuropsychologischem Status (CRS-R Subskalen)?

Zur Erstellung der präzisen Reviewfrage fand das PICO Schema (Tawfik et al., 2019) Anwendung, welches sich in die nachfolgenden Komponenten untergliedert:

- P – Population: Patienten mit chronischer Bewusstseinsstörung (UWS und MCS)
- I – Intervention: keine
- C – Comparison: Vergleich des DoC Patientenkollektivs untergliedert in zwei Subgruppen, Erlangung einer späten Genesung versus keine Genesung
- O – Outcome: positiver (Erlangung des Bewusstseins) versus negativen klinischen Ausgang (keine Genesung)

Die so formulierte Fragestellung dieser Arbeit lautet wie folgt:

Möglichkeiten der Vorhersage des klinischen Outcome bei chronischen Bewusstseinsstörungen (Unresponsive Wakefulness Syndrom und Minimally Conscious State).

### 2.2.2 Validierungsdatensatz

Zur Validitäts- und Duplikatsprüfung der erhobenen Reviewfrage wurde mittels einer Vorabrecherche ein Validitätsdatensatz erstellt. Die hierauf basierenden Artikel sind auch im endgültigen Datensatz dieser Arbeit enthalten. Bei den nachfolgend aufgeführten elf Artikeln handelt es sich für den Validitätsdatensatz relevante Studien.

1. Ammermann, H., Kassubek, J., Lotze, M., Gut, E., Kaps, M., Schmidt, J., Grodd, W. (2007). MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state. *Journal of the Neurological Sciences*, 260(1–2), 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.03.026>

2. Bagnato, S., Boccagni, C., Prestandrea, C., Sant'Angelo, A., Castiglione, A., & Galardi, G. (2010). Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma. *Clinical Neurophysiology*, 121(3), 274–280. <https://doi.org/10/fqwfx2>
3. Bareham, C. A., Roberts, N., Allanson, J., Hutchinson, P. J. A., Pickard, J. D., Menon, D. K., & Chennu, S. (2020). Bedside EEG predicts longitudinal behavioural changes in disorders of consciousness. *NeuroImage: Clinical*, 28, 102372. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102372>
4. Crone, J. S., Bio, B. J., Vespa, P. M., Lutkenhoff, E. S., & Monti, M. M. (2018). Restoration of thalamo-cortical connectivity after brain injury: Recovery of consciousness, complex behavior, or passage of time? *Journal of Neuroscience Research*, 96(4), 671–687. <https://doi.org/10/ghdmdx>
5. Formisano, R., Toppi, J., Risetti, M., Aloisi, M., Contrada, M., Ciurli, P. M., Mattia, D. (2019). Language-Related Brain Potentials in Patients With Disorders of Consciousness: A Follow-up Study to Detect “Covert” Language Disorders. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 1545968319846123. <https://doi.org/10/gf27t5>
6. Giubilei, F., Formisano, R., Fiorini, M., Vitale, A., Faroni, J., Toni, D., & Santilli, V. (1995). Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(4), 484–486. <https://doi.org/10/d7d9km>
7. Keren, O., Sazbon, L., Groswasser, Z., & Shmuel, M. (1994). Follow-up studies of somatosensory evoked potentials and auditory brainstem evoked potentials in patients with post-coma unawareness (PCU) of traumatic brain injury. *Brain Injury*, 8(3), 239–247. <https://doi.org/10/dkfnqr>
8. Nekrasova, J., Kanarsky, M., Yankevich, D., Shpichko, A., Borisov, I., Pradhan, P., & Miroshnichenko, M. (2020). Retrospective Analysis Of Sleep Patterns In Patients With Chronic Disorders Of Consciousness. *Sleep Medicine: X*, 100024. <https://doi.org/10/ghdmfm>

9. Oknina, L., Zaitsev, O., Masherov, E., Kopachka, M., & Sharova, E. (2018). The Use of Event-Related Potentials for Predicting the Degree of Mental Recovery in Patients with Severe Brain Injury – A Prospective Study. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 27(4), 1–13. <https://doi.org/10/ghdmdv>
10. Song, M., Yang, Y., He, J., Yang, Z., Yu, S., Xie, Q., ... Jiang, T. (2018). Prognostication of chronic disorders of consciousness using brain functional networks and clinical characteristics. *ELife*, 7. <https://doi.org/10/gd28cb>
11. Wu, M., Bao, W.-X., Zhang, J., Hu, Y.-F., Gao, J., & Luo, B.-Y. (2018). Effect of acoustic stimuli in patients with disorders of consciousness: A quantitative electroencephalography study. *Neural Regeneration Research*, 13(11), 1900. <https://doi.org/10/ghdmds>

### 2.2.3 Suchkriterien

Für die Auswahl der für diese Arbeit relevanten Artikel wurde der Validitätsdatensatz zur Erstellung der Ein- und Ausschlusskriterien genutzt.

Einschlusskriterien:

Artikel, die den klinischen Verlauf von Patienten mit chronischer Bewusstseinsstörung (UWS oder MCS basierend auf standardisierten internationalen Diagnosekriterien (Multi-Society Task Force on PVS, 1994, Giacino et al., 2002)) beschreiben und als ein Minimum folgende Daten beinhalten:

- Alter und Geschlecht
- Ätiologie
- Zeitintervall zwischen Zeitpunkt des Ereignisses und initialer Diagnosestellung Unresponsive Wakefulness Syndrom oder Minimally Conscious State

- Zeitintervall zwischen initialer Diagnosestellung und Nachfolgeuntersuchung
- Ergebnis der Nachfolgeuntersuchung (z.B. Diagnose oder Ergebnis der Bewertungsskala wie CRS-R oder GOS)

Ausschlusskriterien:

- Koma als Diagnose
- Zeitintervall zwischen Zeitpunkt des Ereignisses und initialer Diagnosestellung kürzer als 14 Tage (mit dem Ziel die Wahrscheinlichkeit zu reduzieren Koma Patienten, die fälschlicherweise als DoC-Patienten diagnostiziert wurden, in die Studie mit einzubeziehen)
- Studien mit jeglichen Interventionen (z.B. Vagusnervstimulation, transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), transkranielle Magnetstimulation (TMS)); ausgenommen Medikamente. Placebo-Gruppen fallen hierbei ebenfalls unter die Ausschlusskriterien.
- Artikel, die nicht in Deutsch, Englisch oder Russisch verfasst sind
- Artikel, deren Volltext nicht zur Verfügung steht
- Rein deskriptive, qualitative Artikel
- Übersichtsartikel

Genannte Kriterien fanden Verwendung sowohl beim Screening der Abstracts, sofern hier bereits die Informationen erwähnt wurden, als auch beim Screening der Volltexte.

#### 2.2.4 Suchstrategie

Die Literaturrecherche wurde anhand der beschriebenen Suchkriterien mithilfe der drei weltweit genutzten Onlinedatenbanken PubMed (National Library of Medicine), Scopus und Web of Science durchgeführt.

Die primär realisierte Literaturrecherche umfasst alle bis zum 17.01.2021 veröffentlichten Publikationen. Um den aktuellen Stand der Forschung gewährleisten zu können, wurde nach stattgehabter Primärsuche und Erhebung der hieraus resultierenden Daten ein Jahr später eine zweite Literaturrecherche

durchgeführt. Dieser zweite Suchdurchlauf umfasst den Zeitraum 17.01.2021 bis 28.01.2022.

Um die Suchergebnisse optimal auf die Untersuchungsfrage anzupassen, wurde der in Tabelle 1 dargestellte Suchalgorithmus verwendet.

*Tabelle 1: Suchalgorithmen für die Literaturrecherche mithilfe der Onlinedatenbanken PubMed, Scopus und Web of Science*

Onlinedatenbank	Suchalgorithmus
PubMed	("disorder of consciousness" OR "vegetative state" OR "unresponsive wakefulness" OR "minimally conscious" OR "post-coma unawareness" OR wachkoma OR "apalli* Syndrome" OR "apalli* syndrom*" OR "coma vigile" OR "post-coma unawareness" OR "postacute coma" OR "prolonged coma") AND (predicti* OR recover* OR prognos* OR outcome OR follow-up)
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("disorder of consciousness" OR "vegetative state" OR "unresponsive wakefulness" OR "minimally conscious" OR "post-coma unawareness" OR wachkoma OR "apalli* Syndrome" OR "apalli* syndrom*" OR "coma vigile" OR "post-coma unawareness" OR "postacute coma" OR "prolonged coma" ) AND TITLE-ABS-KEY ( predicti* OR recover* OR prognos* OR outcome OR follow-up )
Web of Science	(("disorder of consciousness" OR "vegetative state" OR "unresponsive wakefulness" OR "minimally conscious" OR "post-coma unawareness" OR wachkoma OR "apalli* Syndrome" OR "apalli* syndrom*" OR "coma vigile" OR "post-coma unawareness" OR "postacute coma" OR "prolonged coma") AND (predicti* OR recover* OR prognos* OR outcome OR follow-up))
Timespan: All years. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC.	

Durch die so durchgeführte Primärsuche konnten in den beschriebenen Onlinedatenbanken insgesamt 9479 Artikel (PubMed 2866 Artikel, Scopus 4070 Artikel und Web of Science 2543 Artikel) identifiziert werden. Eine entsprechende Auflistung des Suchablaufes mit den jeweiligen Anzahlen der Publikationen kann dem Flussdiagramm in Abbildung 5 entnommen werden.

Die insgesamt 9479 Publikationen wurden zur weiteren Bearbeitung in eine EndNote Library (Version X9.3.3) eingefügt. Nach Entfernung der Duplikate verblieben 5202 Artikel. Im folgenden Schritt wurden anhand der Beurteilung von Titeln und Abstract unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien die Anzahl der relevanten Veröffentlichungen auf 692 reduziert. Artikel, die in diesem Schritt nicht eindeutig den festgelegten Suchkriterien zugeordnet werden konnten, wurden als potenziell relevant angesehen.

Für die anschließende Beurteilung der Volltexte auf ihre Relevanz für die vorliegende Arbeit wurde Zotero (Version 6.0.30) genutzt. Konnten über Zotero die Volltexte für die jeweiligen Studien nicht beschafft werden, wurde eine manuelle Suche auf Websites wie z.B. ResearchGate durchgeführt. Des Weiteren wurde die online Suchmöglichkeit „Katalog plus“ der Universitätsbibliothek Tübingen verwendet. Nach Sichtung und Bewertung der Volltexte verblieben 276 Artikel von Bedeutung. Davon enthielten 109 Studien die in den Einschlusskriterien als Minimum definierten Daten. Bei den verbliebenen 167 Artikeln fehlten die individualisierten Patientendaten des Studienkollektivs. Diese wurden zu einem späteren Zeitpunkt per E-Mail bei den Autoren angefragt.

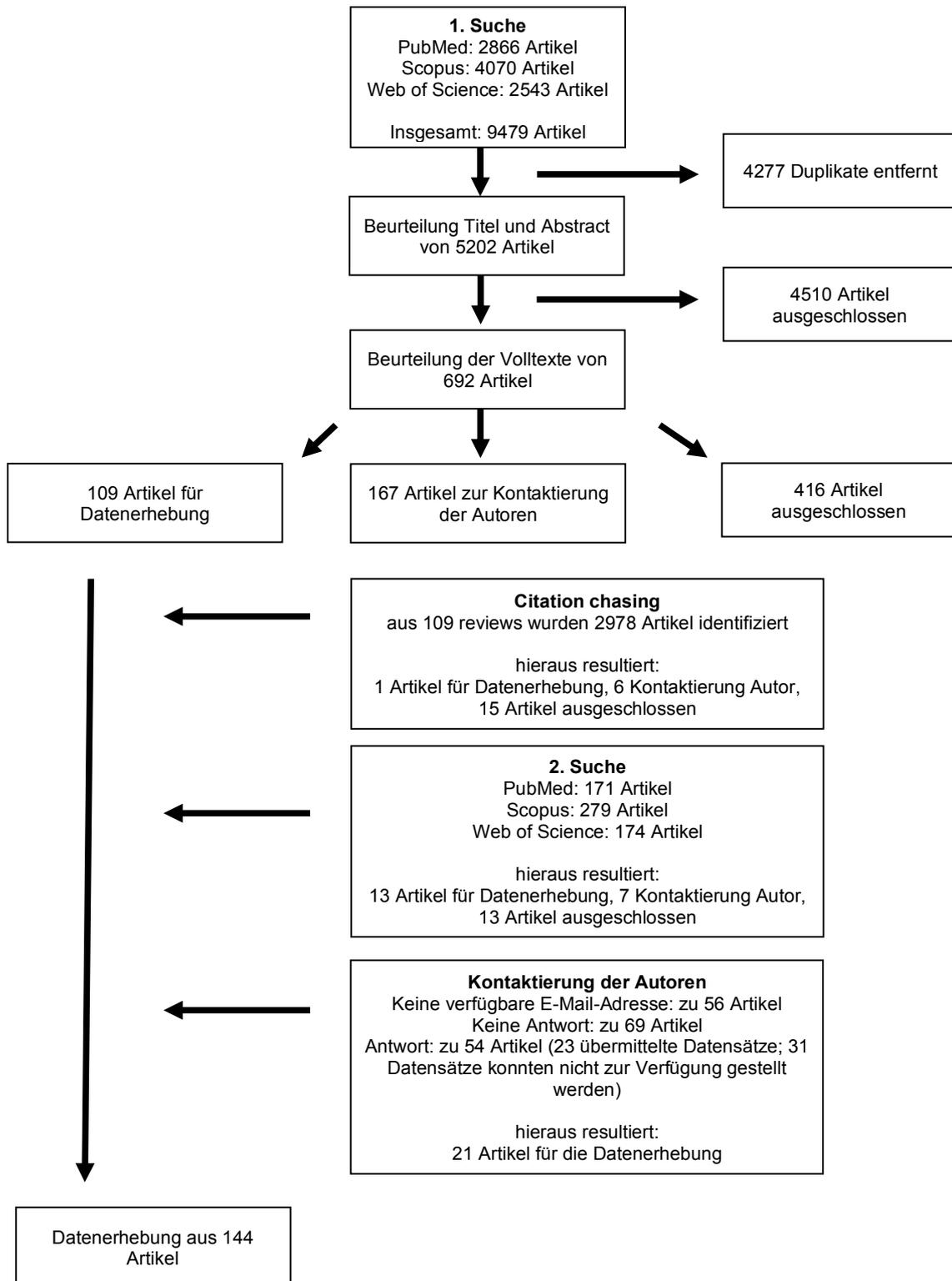


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Artikelselektion

### 2.2.5 Manuelle Suche

Um Artikel zu finden, die bei der Primärsuche bisher nicht berücksichtigt wurden, wurde eine manuelle Suche bzw. Zitationsrecherche (sogenannte „citation chasing“) durchgeführt. Hierfür wurden die Referenzlisten der bereits als relevant ausgewählten Artikeln ab 2011 und Übersichtsarbeiten, die sich mit der Thematik „Ergebnisvorhersage gestörter Bewusstseinszustände“ befassen, durchsucht. Es konnten allerdings nur Artikel mit einer DOI-Nummer (Digital Object Identifier) beachtet werden, da der verwendete „Citationchaser“-Algorithmus auf diese angewiesen ist. Anwendung fand dieses R-Paket: <https://github.com/nealhaddaway/citationchaser>. Die am 28.08.2021 durchgeführte Durchsuchungen der Referenzlisten von 109 Studien, identifizierte 2978 Artikel. Nach deren Import in Zotero und stattgefundenener Entfernung der Duplikate verblieben 29 Artikel. Diese wurden einer erneuten Prüfung, wie bereits vorhergehend beschrieben, unterzogen. Hiernach verblieben 22 Studien zur Sichtung der Volltexte. Der Datensatz eines Artikels fließt in die vorliegende Arbeit mit ein, bei 6 Artikeln wurden die Autoren kontaktiert, der Rest entspricht den Ausschlusskriterien.

### 2.2.6 Zweiter Suchdurchlauf

Zur Gewährleistung des aktuellen Standes der Forschung wurde eine zweite Literaturrecherche durchgeführt. Diese schließt an den Zeitraum der Primärsuche an und umfasst alle neuen Publikationen bis zum 28.01.2022. Die angewandten Suchalgorithmen und Onlinedatenbanken entsprechen der ersten Literaturrecherche. Es ergab sich eine Gesamtsumme von 624 möglicherweise relevanten Artikeln. Davon wurden 171 Artikel auf PubMed, 279 auf Scopus und 174 auf Web of Science identifiziert. Das Vorgehen zur Sichtung und Selektion der Publikationen wurde ebenfalls bereits bei der vorangegangenen Literaturrecherche beschrieben. Hiernach eigneten sich 33 Artikel zur Volltextbeurteilung. 13 enthielten die Minimalanforderung zur Datenerhebung und bei 7 erfolgte die Kontaktierung der Autoren. Die restlichen Veröffentlichungen wurden gemäß den Suchkriterien ausgeschlossen.

### 2.2.7 *Kontaktierung der Autoren*

Aus allen Suchschritten ergaben sich 179 relevante Artikel, die keine publizierten Individualdaten bzw. lediglich zusammengefasste Daten des Studienkollektivs enthielten. Diese Daten wurden per E-Mail bei den Autoren angefragt (Abbildung 6). Für 56 Artikel konnten keine aktuellen E-Mail-Adressen ausfindig gemacht werden. Die Suche nach den aktuellen E-Mail-Adressen wurde über die Suchmaschine Google durchgeführt, außerdem wurden die Co-Autoren und die Krankenhäuser, in denen die Autoren tätig waren, angeschrieben. Gründe für nicht zur Verfügung stehende E-Mail-Adressen sind vielfältiger Natur. Zum einen das Einschließen von Veröffentlichungen aus Jahren, in denen E-Mails noch nicht üblich waren bzw. sich die E-Mail-Adressen im Laufe der Jahre geändert haben und zum anderen ein Wechsel des Tätigkeitsstandortes der Autorenschaft sowie Verrentung.

Von 54 beantworteten Anfragen enthielten davon 23 anonymisierte individuelle Patientendaten für diese Arbeit. Zwei Publikationen beinhalteten allerdings identische Datensätze zu einer bereits eingeschlossenen Publikation und flossen somit nicht in die Datenextraktion ein. Zu 31 Artikeln konnten die anonymisierten individuellen Patientendaten nicht zur Verfügung gestellt werden. Hierfür genannte Gründe umfassen unter anderem spezielle Vereinbarungen mit der jeweiligen Ethikkommission, Auflagen durch den Datenschutz oder das nicht mehr Vorhandensein des primären Datensatzes (zum Beispiel aus technischen Gründen).

Für 69 Artikel wurde die Datenanfrage auch nach zweimaliger Anfrage im Abstand von ca. zwei Monaten, nicht beantwortet.

Dear XXX

I am Franziska Spiegelsberger, a doctoral student at the Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, University of Tübingen. I am working in the team of Prof. Boris Kotchoubey on the problem of outcome prediction in severe disorders of consciousness. We are currently conducting an individual patient data meta-analysis to understand which factors and in what degree affect positive or negative clinical outcomes in the patients.

I address you because of your publication XXX. The results are of big interest, but unfortunately the published paper does not include individual data of each patient.

I would be cordially grateful, if you have patients' individual data and can send it to me in an anonymous form. Specifically, I need as a minimum the following information: age, diagnosis (e.g., vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome), time interval between the traumatic event and the patient's diagnostic examination, time interval between the diagnostic examination and the follow-up examination, and the result of the follow-up examination (e.g., diagnosis, CRS-r results, GOS results, etc). The information about gender and aetiology (head injury, hypoxia, haemorrhage, other) would be of much help. Of course, I'd be grateful for any further information that you can share with me.

Thank you in advance

Yours,

Franziska

*Abbildung 6: Serien-Mail zur Kontaktierung der Autoren*

## 2.3 Datenextraktion

Aus den ausgewählten 144 Studien wurden einerseits die demografischen Daten mit den Merkmalen Alter und Geschlecht in einer Excel-Tabelle gesammelt, andererseits Daten, die den klinischen Verlauf betreffen. Hierzu zählen die Diagnose und das klinische Outcome, Zeitintervall zwischen Ereignis und Erstuntersuchung, sowie zwischen Erst- und Folgeuntersuchung. Vorhandene Messparameter wie CRS-R, GOS, etc., die im Rahmen der jeweiligen diagnostischen Untersuchungen erhoben wurden, fließen ebenfalls in den Datensatz mit ein. Wie die jeweiligen Variablen in der Analyse behandelt werden, wird unter Punkt 2.4. Datenanalyse aufgeführt.

Aus dem gesammelten Datenpool wurden Patienten von der Analyse ausgeschlossen, wenn einer der nachfolgenden Punkte zutraf:

- Diagnose akutes Koma
- Patient verstarb (ohne vorhergehende Verbesserung des Bewusstseinszustandes)

- Patienten mit Bewusstsein zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (beinhaltet auch EMCS)
- CRS-R Werte, die außerhalb des möglichen Bereiches liegen (z.B. ein Wert größer als 5 auf der visuellen Funktionsskala)
- Diskrepanz zwischen Diagnose und verfügbaren CRS-R Wert (z.B. Diagnose UWS, wobei der CRS-R Wert den Zustand EMCS impliziert)
- Zeitintervall zwischen Zeitpunkt des Ereignisses und initialer Diagnosestellung kürzer als 14 Tage
- Fehlen einer der folgenden Angaben: Zeit seit Beginn der Erkrankung, Zeitintervall zwischen initialer Diagnosestellung und Folgeuntersuchung, initiale Diagnose, Diagnose zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden in den eingeschlossenen Studien meist in tabellarischer Form direkt im Artikel oder im Zusatzmaterial veröffentlicht. Handelte es sich um eine Publikation mit Einzelfallbericht wurden die relevanten demografischen und klinischen Daten in der Regel aus dem Fließtext ermittelt. Daten, die nach der E-Mail-Anfrage zur Verfügung gestellt wurden, wurden im Excel-Datenpool der Dissertation als solche markiert.

Führten zwei oder mehr Studien den gleichen Datensatz auf, wurde bei Differenzen in der Nachbeobachtungszeit die Studie mit dem längeren follow-up verwendet.

Insgesamt ergab sich so ein Kollektiv von 3290 Doc-Patienten aus nunmehr 127 Artikeln mit unterschiedlichen Ätiologien, deren diagnostische und follow-up Daten mit hinreichender Genauigkeit beschrieben wurden.

Zur Vermeidung von Übertragungsfehlern der Daten aus den als relevant erachteten Publikationen erfolgte eine Kontrolle des gesammelten Datensatzes durch Prof. Dr. B. Kotchoubey und Dr. Y. Pavlov.

## 2.4 Datenanalyse

In der Analyse wurden nachfolgend aufgeführte Variablen verwendet und folgendermaßen operationalisiert:

Die Variable „Zeit“ umfasste im Rahmen der Datenerhebung einerseits die Zeitspanne zwischen Eintritt des Bewusstseinsverlustes und initialer Diagnosestellung, andererseits zwischen Erstdiagnose und Folgeuntersuchung. In der statistischen Auswertung dieser Arbeit werden nun diese beiden Zeitintervalle in Summe betrachtet und als „Nachbeobachtungszeit“ benannt. Enthielt der Artikel zwei oder mehr Nachuntersuchungen, wurden beide als separate Datensätze erfasst, hierbei jedoch unter den gleichen Patientendaten geführt, d.h. die demographischen Patientendaten können mehr als einmal im Datensatz vorkommen. So wurden Alter und Diagnose der Erstuntersuchung beibehalten, jedoch die Zeitspanne, Diagnose und CRS-R Wert anhand der weiteren angegebenen Folgeuntersuchungen neu aufgeführt. Da sich die Zahl der Nachbeobachtungszeit über 10 Jahre hinaus nur auf ca. ein Prozent ( $n = 39$ ) des gesamten Patientenkollektivs beläuft, wurden diese rechts-zensiert, aber in den Modellen beibehalten. Somit wird in den statistischen Analysen die Einhaltung eines sinnvollen Zeitrahmens gewährleistet.

Eine weitere Schlüsselvariable stellen die demografischen Daten Geschlecht und Alter dar. Das Geschlecht wurde aus den tabellarisch aufgeführten Daten der Studien übernommen, hierbei wurde zwischen weiblich und männlich differenziert. Bei den Altersangaben handelte es sich entweder um konkrete Lebensjahre (z.B. 45) oder um Zeitspannen (z.B. 40 bis 50). In weniger als zwei Prozent der Studien wurde lediglich die Zeitspanne angegeben. In diesen Fällen wurde der Mittelwert des Bereichs für die angeschlossenen Analysen verwendet. Hingegen wurde die Variable „Alter“ als fehlend gewertet, sofern lediglich der Anfang oder nur das Ende genannt wurde (z.B.  $> 40$ , statt 40 bis 50).

„Diagnose“ als Prädiktorvariable beinhaltet die Subgruppen UWS, MCS, MCS minus und MCS plus. Die Variable „Ergebnisdiagnose“ (Diagnose zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung) ist dabei zusätzlich um die Kategorie der

Bewusstseinszustände wie unter anderem EMCS erweitert. Da die Untergliederung in die Diagnosen MCS minus und MCS plus nicht immer aufgeführt war, wurde bei Vorhandensein der CRS-R Werte die Einteilung in die jeweilige Diagnoseklassifikation manuell vorgenommen. Da auch die Differenzierung aufgrund der CRS-Daten nicht immer möglich war, ist die Gesamtzahl aller MCS-Patienten höher als die Summe der MCS-Minus-Patienten und MCS-Plus-Patienten.

Die Art zur Darstellung der initialen Diagnose und Ergebnisdiagnose variierte in den eingeschlossenen Studien zwischen der Angabe der Diagnose und / oder der angewandten Untersuchungsmethode (GOS oder CRS-R). Die initiale Diagnose wurde in 80% der relevanten Studien mittels CRS-R erhoben. Für die Datenextraktion der Ergebnisdiagnose wurde entweder die genannte Diagnose, der CRS-R oder GOS verwendet, wobei die Daten der CRS-R Skala präferenziert wurden.

Die so resultierenden Ergebnisse der beschriebenen Variablen „Ergebnisdiagnose“ wurden für die statistischen Analysen dichotomisiert. Ein Wert von 1 impliziert Bewusstsein und beinhaltet EMCS gemäß CRS-R oder entsprechend Werte ab drei auf der Glasgow Outcome Scale. DoC-Diagnosen und deren äquivalente Punktwerte auf der CRS-R oder GOS wurde der Wert 0 zugewiesen.

Die Untergliederung der weiteren Variablen „Ätiologie“ erfolgte in die drei Hauptgruppen vaskulär, anoxisch und traumatisch (Traumatic Brain Injury (TBI), Schädel-Hirn-Trauma (SHT)).

Die Gruppe der vaskulären Schädigungen schließt Hirnblutungen (epidural, subdural und subarachnoidal) und Schlaganfall mit ein. Hierunter fallen sowohl der ischämische als auch der hämorrhagische Insult.

Anoxische bzw. hypoxische Hirnschädigungen umfassen alle Ursachen, die zu einem verminderten Sauerstoffangebot führen, zum Beispiel Herzkreislaufstillstand.

Im gesammelten Datensatz ist die Summe des Kollektivs in der Gruppe der Patienten ohne Schädel-Hirn-Trauma größer als die Summe aus den beiden Hauptgruppen anoxisch und vaskulär. Der Grund hierfür liegt zum einen in der Tatsache, dass in einigen Studien nur zwischen TBI und nicht-TBI unterschieden

wird und keine differenzierte Aufteilung angegeben wurde. Zum anderen fallen unter die Hauptgruppe nicht-TBI auch seltene Ursachen wie Infektion, Vergiftung oder Enzephalitis.

In der Datenextraktion wurde als Messparameter die unter dem Gliederungspunkt 1.5.1 erläuterte internationale JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) mit den Unterkategorien auditive (4 Items), visuelle (5 Items), motorische (6 Items) und oromotorische/verbale Funktionen (3 Items), Kommunikations- (2 Items) und Arousskala (3 Items) bevorzugt. Die CRS-R Gesamtpunktzahl ist hierbei die Summe aus der höchsten für jede Subskala erzielten Punktzahlen.

Um eine detaillierte Diagnosedefinition zu ermöglichen, wurde in einer explorativen Analyse der CRS-R Index (Annen et al., 2019) verwendet. So konnte das Vorhersagepotenzial im Vergleich zur Erstdiagnose indirekt bewertet werden.

Der CRS-R Index kann nach Annen et al., 2019 in Übereinstimmung mit den CRS-R Bewertungsrichtlinien verwendet werden. Der CRS-R Gesamtwert wird anhand des von Annen et al. angegebenen Code ([https://github.com/Annen/CRS-R/blob/master/CRS-R\\_index.R](https://github.com/Annen/CRS-R/blob/master/CRS-R_index.R)) (Annen et al., 2019) in den CRS-R Index umgerechnet. Dieser enthält einen Wert zwischen 0 und 100. Anhand des definierten cut-off-Wertes von 8,315 ist eine Unterscheidung zwischen UWS und MCS möglich. Eine Differenzierung zwischen MCS minus, MCS plus oder EMCS ist mit Hilfe des CRS-R Index nicht möglich.

In dieser Analyse wurde der CRS-R Index zur Stratifizierung der Kaplan-Meier-Kurven angewendet.

## 2.5 Statistische Auswertung

Primäre Endpunkte der Studie für diese Dissertation bildeten die Frage nach dem Zeitpunkt „of no return“ aus der Bewusstseinsstörung und der Einfluss der demografischen sowie klinischen Variablen auf den Heilungsverlauf.

Der Hauptanalyse vorangestellt ist eine deskriptive Statistik zur Datenbeschreibung des Patientenkollektivs unabhängig vom Zeitpunkt des Wiedererwachens der DoC-Patienten. Die anschließende Überlebenszeitanalyse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Diese wurden mittels semiparametrische Cox-Proportional-Hazards-Modelle erstellt. Der Vorteil der Cox-Proportional-Hazards-Modelle liegt darin, dass insbesondere intervallzensierte Daten berücksichtigt werden.

Diese Intervallzensierung ist von entscheidender Bedeutung, da die Studien immer eine begrenzte Studiendauer haben und somit nicht alle Patienten bis zum Aufwachen aus der Bewusstseinsstörung oder Tod nachbeobachtet werden können. So ist nicht immer bekannt, wie viele der Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Studienendes noch im Zustand der Bewusstseinsstörung befanden, in der darauffolgenden Zeit noch genesen werden. Die Standardmethoden der Meta-Analyse ignorieren diese Unsicherheit und klassifizieren die Patienten als „nicht gebessert“, wenn am Ende des Studienzeitraumes das erwartete Ergebnis Genesung nicht eingetreten ist.

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistik Software R mit dem R-Paket `icenReg` (Anderson-Bergman, 2017), Version 2.0.15. durchgeführt. Der Standardfehler wurde durch Bootstrapping mit 100 Wiederholungsstichproben ermittelt. Um die zusätzliche Analyse der Korrelationsstruktur der Daten zu berechnen, wurde die Funktion `ir_clustBoot` aus dem `icenReg`-Paket benutzt. Hierfür wurden Fälle innerhalb einzelner Datensätze geclustert, anstatt alle Beobachtungen als unabhängig zu behandeln. Ähnliche Merkmalsstrukturen für die Bildung der Cluster ergeben sich aufgrund gleicher Einschlusskriterien innerhalb einer Studie (und somit meist eines Krankenhauses oder Rehabilitationsklinik) oder durch die Art der Datenextraktion. Letzteres betrifft den Fall, dass für einen Patienten Informationen zu zwei oder mehr

Nachuntersuchungen vorliegen. Unter den gleichen Patientendaten wurden dabei separate Datensätze mit den Nachuntersuchungen erstellt.

Ein Ereignis wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert unter 0,05 oder bei Hazard Ratio die 1 außerhalb des 95 % - Konfidenzintervalls (CI) liegt.

### 2.5.1 Kaplan-Meier-Kurve

Kaplan-Meier-Kurven oder auch Überlebenskurven genannt, finden häufige Anwendung in Grundlagenforschung und klinischer Forschung.

Anhand der Kaplan-Meier-Kurven kann veranschaulicht werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls ist. In dieser Arbeit wird die Wahrscheinlichkeit das Bewusstsein nach DoC wiederzuerlangen abgebildet.

In dem Hauptanteil der in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien wird untersucht, ob die Patienten innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens ( $x_1$  bis  $x_2$ ) nach der Erstuntersuchung das Bewusstsein wiedererlangen oder nicht. Über den genauen Zeitpunkt der Remission ( $t_i$ ) existiert in den meisten Fällen keine Information. Mathematisch ausgedrückt bedeutet dies:  $x_1 < t_i < x_2$ . Daher besteht der Datensatz dieser Arbeit vor allem aus intervallzensierten Daten.

Um die tatsächlich bekannten Zeitpunkte in der Analyse berücksichtigen zu können, wurden diese als sehr enge Intervalle behandelt.

Des Weiteren wurde die Rechts-Zensierung angewendet. Dies ist der Fall, wenn das Ereignis (Wiedererlangen des Bewusstseins) nach dem Endpunkt einer definierten Zeitspanne ( $x$ ) eintritt:  $x < t_i$ . So wird in dieser Arbeit die Einhaltung eines maximal sinnvollen Zeitrahmens der Gesamtbeobachtungszeit gewährleistet. Patienten über 10 Jahre Nachbeobachtungszeit wurden rechts-zensiert.

Bei ausreichender Größe der Stichprobe nähert sich die Kurve der Stichprobenkohorte der wahren Überlebenskurve für die untersuchte Population an. Dabei werden zwei bis drei Gruppen in einer Studie verglichen (zum Beispiel UWS-Patienten mit MCS-Patienten).

Kreuzen sich die abgebildeten Kurven nicht, zeigt dies die gleichmäßige Überlegenheit einer der untersuchten Gruppen an.

Auf der x-Achse ist die Gesamtbeobachtungszeit (Zeit bis zur Erstuntersuchung plus Nachbeobachtungszeit) in Tagen aufgetragen, die y-Achse bildet dagegen die mit dem Kaplan-Meier Verfahren berechnete Wahrscheinlichkeit das Bewusstsein wieder zu erlangen ab.

### 2.5.2 Cox-proportional-Hazard-Modell

Anhand des Cox proportional Hazard Modells (kurz „Cox Regression“) kann der gleichzeitige Einfluss von verschiedenen Variablen auf die Zielvariable ermittelt werden. Bei der Zielvariable handelt es sich um zensierte Überlebenszeiten. Im Fokus stehen in dieser Arbeit die Analyse folgender Einflussvariablen auf das DoC-Patientenkollektiv:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose (UWS vs. MCS und MCS minus vs. MCS plus)
- CRS-R Skala
- Ätiologie (TBI vs. nicht - TBI sowie TBI vs. vaskulär vs. anoxisch)

Die Hazard Ratio dient hierbei als Schätzer für die Größe des Einflusses. So kann der Unterschied zwischen den abgebildeten Kaplan-Meier-Kurven analysiert und quantifiziert werden.

Zur Berechnung der Cox-Proportional-Hazards-Modelle wird die Hazard Ratio (HR) benötigt. Dies ist ein deskriptives Maß zum Vergleich der Wahrscheinlichkeit, mit der das Bewusstsein zwischen zwei verschiedenen Patientengruppen wieder erlangt wird. „Hazard“ steht hierbei für die Ereigniswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt, „Ratio“ für das Verhältnis (Zwiener et al., 2011).

Das Hazard Ratio ist der Quotient aus den beiden Hazard-Funktionen  $h_2(t)$  und  $h_1(t)$ :

$$\text{Hazard Ratio} = \frac{h_2(t)}{h_1(t)}$$

$h_2(t)$  = Ereignisrisiko (Wahrscheinlichkeit Bewusstsein wieder zu erlangen) in Vergleichsgruppe 2

$h_1(t)$  = Ereignisrisiko (Wahrscheinlichkeit Bewusstsein wieder zu erlangen) in Vergleichsgruppe 1. Hierbei stellt die Vergleichsgruppe 1 die Referenzgruppe dar.

Demzufolge gilt:

- Hazard Ratio  $> 1$  → zu jedem beliebigen Zeitpunkt ist das Ereignisrisiko in Gruppe 2 größer als in Gruppe 1
- Hazard Ratio  $< 1$  → zu jedem beliebigen Zeitpunkt ist das Ereignisrisiko in Gruppe 2 vermindert im Vergleich zu Gruppe 1
- Hazard Ratio  $\approx 1$  → zu jedem beliebigen Zeitpunkt ist das Ereignisrisiko in beiden Gruppen ungefähr gleich groß. Es gibt keinen Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Die Genauigkeit der Schätzung des Hazard Ratio wird mit dem 95 % - Konfidenzintervall angegeben.

Die HR wird zunächst in einer multivariablen Cox-Regression berechnet, im weiteren Verlauf ergänzend die univariable Regression. Diese sind im Anhang ersichtlich.

Voraussetzung für die Anwendung der Cox Regression ist, dass das Hazard Ratio über die Zeit konstant ist (daher der Name: „proportional Hazards Modell“). Das Ereignisrisiko (Hazard) kann zu jedem Zeitpunkt unterschiedlich sein, sich also im Zeitverlauf verändern. Das Verhältnis zwischen den beiden Gruppen (Hazard Ratio) ist jedoch über die Zeit konstant (Zwiener et al., 2011).

## 3 Ergebnisse

Die im Nachfolgenden aufgeführten Analysen, deren Ergebnisse sowie Interpretation und kritische Diskussion werden auch im Artikel „Predicting outcome in disorders of consciousness: a mega-analysis“ (Pavlov et al., 2024) beschrieben.

### 3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 8 im Anhang gibt eine orientierende Beschreibung des Patientenkollektivs nach Anwendung der definierten Ausschlusskriterien. Aufgeführt sind die Ausgangscharakteristika der Patienten und deren klinische Entwicklung für jede eingeschlossene Studie.

Die 144 eingeschlossenen Studien ergaben ein Gesamtkollektiv von 4903 Patienten mit DoC. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben 3290 Patienten aus 127 Artikel, deren Erstuntersuchung einen Mindestabstand zum Ereignis von 14 Tagen aufweist, sowie deren diagnostische und follow-up Daten mit hinreichender Genauigkeit beschrieben wurden. 1193 Daten aus dem Gesamtdatensatz wurden per E-Mail direkt von den Autoren übermittelt.

Die meisten Studien handeln von Patienten in Europa (72/127, 57 %) mit dem Hauptanteil aus Italien (28/72, 39 %). Der zweitgrößte Studienanteil stammt vom asiatischen Kontinent (43/127, 34 %) mit 32 Studien aus China (32/43, 74 %). Fünf weitere Artikel inkludieren Patienten aus Nordamerika (4 %), zwei aus Argentinien (1,6 %) und zwei aus Russland (1,6 %). Zwei Studien enthielten keine Angabe zur Landeszugehörigkeit der Patienten. Eine Studie bezieht sowohl Patientendaten aus Europa, Asien als auch aus Amerika.

Bei 26 der 127 Studien (20 %) handelt es sich um Einzelfallberichte.

Die Charakteristika der Patienten Grundgesamtheit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

### *3.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung*

Von 3085 Patienten waren 2029 (66 %) männlichen und 1056 (34 %) weiblichen Geschlechts, bei 205 Patienten wurde keine Geschlechtsangabe und bei 38 Patienten keine Altersangabe genannt. Das durchschnittliche Alter liegt bei 45 Jahre. Die Altersspanne des analysierten Kollektives erstreckt sich von 3 Monaten bis zu 92 Jahren.

### *3.1.2 Diagnose*

Zum Zeitpunkt der initialen Diagnoseerhebungen befanden sich 1978 Patienten (60 %) im Zustand des UWS und 1312 Patienten (40 %) in MCS. 877 der MCS-Patienten (67 %) konnten weiter unterteilt werden in 205 MCS plus und 672 MCS minus Patienten.

### *3.1.3 Ätiologie*

Der mit 54 % (1766 Patienten) größte Anteil der Patienten erlitt eine nicht traumatische Läsion, hiervon sind 635 Fälle auf anoxischen und 718 Fälle auf vaskulären Ursprung zurückzuführen. 1523 DoC-Fälle (46 %) sind durch eine traumatische Ursache bedingt.

### *3.1.4 Zeitintervall*

Der Nachbeobachtungszeitraum überspannt einen Rahmen bis zu 32 Jahre (11650 Tage). Hier ist anzumerken, dass nur ein geringer Anteil der Gesamtkohorte über 10 Jahre hinweg nachuntersucht wurde (39 Patienten oder 1 %).

### 3.1.5 Remission

Bei einer mittleren Zeit seit Beginn der Erkrankung von 85 Tagen und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 180 Tagen erlangten 36 % (1181/3290) der DoC-Patienten das Bewusstsein. Unter Berücksichtigung, dass bei 205 Patienten keine Angaben zum Geschlecht vorhanden sind, entspricht dies 32 % (339/1056) der Frauen und 37 % (750/2029) der Männer. Wie Tabelle 2 verdeutlicht, verteilen sich die 1181 Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangten, wie folgt auf die Diagnoseuntergruppen: 21 % (415/1978) aus der Gruppe der UWS-Patienten und 58 % (766/1312) aus der Gruppe der MCS-Patienten.

Nach traumatischer Verletzung erholten sich 45 % der DoC-Patienten (683/1523). Das Bewusstsein nach nicht traumatischer Hirnschädigung erlangten hingegen 28 % (497/1766) der Patienten, untergliedert in anoxisch 17 % (106/635) und vaskulär 34 % (241/718).

Der Prozentsatz der Wiedererlangung des Bewusstseins verblieb über die Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich einem Jahr, eins bis fünf Jahre und über fünf Jahre hinaus relativ stabil. Nach einem Jahr erlangten 37 % (676/1827) das Bewusstsein, in der Zeitspanne zwischen einem und fünf Jahren 34 % (443/1304). Nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren, bleibt trotz kleiner Patientengruppe von 159 Patienten die Wahrscheinlichkeit der Genesung (39 %; 62/159) vergleichbar mit den bereits aufgeführten Werten.

Ein ähnliches Verhalten zeigt sich bei der weiteren Untergliederung nach der Anfangsdiagnose: bei einer Nachbeobachtungszeit von unter einem Jahr verteilen sich die Patienten in Remission folgend: UWS: 23 %, MCS: 60 %; zwischen einem und fünf Jahre: UWS: 18%, MCS: 56%; sowie über fünf Jahre: UWS: 19%, MCS: 60%.

Mittels univariabler Cox-Regressionsmodelle wurde die geschätzte mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses „Bewusstseinswiedererlangung“ bei 50 % des Patientenkollektives berechnet. Diese ergab bei den männlichen Patienten eine geschätzte mediane Zeit von rund 4 Jahren und bei den weiblichen von rund 5 Jahre. 50 % der UWS-Patienten erlangten nach einer medianen Zeitspanne von

10 Jahren das Bewusstsein, MCS-Patienten hingegen bereits nach ca. 1,3 Jahren. Wobei kein Unterschied zwischen den Subgruppen MCS minus und MCS plus bemerkt wurde. Die Unterteilung der Ätiologiegruppe in traumatisch und nicht traumatisch ergab einen deutlichen Unterschied in der Dauer von einerseits ca. 2 Jahren und andererseits von rund 6 Jahren. Wird das nicht traumatische Patientenkollektiv jedoch differenzierter betrachtet, erlangen 50 % der anoxischen Patienten erst nach rund 14 Jahren das Bewusstsein, wohingegen Patienten mit vaskulärer Genese nach 3 Jahre.

Tabelle 2: Merkmalsverteilung des Patientenkollektives (Pavlov et al., 2024)

	n	% regained consciousness	Estimated median time to event*, days	Median age, years	Median time since onset, days	Median follow-up duration, days
<b>Sex</b>						
Male	2,029	36.96	1440	44	90	180
Female	1,056	32.10	1855	49	75	180
<b>Diagnosis</b>						
MCS	1,312	58.38	484	45	90	180
MCS+	205	69.76	540	43	120	362
MCS-	672	53.87	540	46	90	180
UWS	1,978	20.98	3735	46	81	180
<b>Etiology</b>						
TBI	1,523	44.85	749	36	90	180
non-TBI	1,766	28.14	2220	51	75	180
anoxic	635	16.69	5042	46	75	185
vascular	718	33.57	1108	55	75	180

\* Zeit, nach der 50 % das Bewusstsein wiedererlangt haben; ermittelt aus nicht zeitlich begrenzten univariablen Cox-Regressionsmodellen  
 Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *MCS* Minimally Conscious State, *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrome, *TBI* Traumatic Brain Injury

## 3.2 Überlebensanalysen

### 3.2.1 Vergleich nach Diagnosegruppen

Bei der Auswertung der Überlebensanalyse nach Diagnosegruppen konnte für MCS eine dreifach höhere Heilungschance im Vergleich zur Diagnose UWS gefunden werden (Abbildung 7 und Tabelle 3). Abbildung 7 verdeutlicht, dass dies nicht ab Beginn der Beobachtungszeit der Fall ist. In den ersten 90 Tagen liegt vielmehr kein wesentlicher Unterschied zwischen UWS- und MCS-Patienten vor. Ab 180 Tage Gesamtbeobachtungszeit wird eine deutliche Überlegenheit der MCS-Kurve im Vergleich zu der UWS-Kurve ersichtlich. In den ersten drei Monaten ist die Steigung beider Kurven sehr gering, d.h. wenige Patienten erlangen das Bewusstsein zurück, nach diesem Zeitraum ist ein positiver Trend zu beobachten.

Allerdings wird in Tabelle 4 an der Hazard Ratio von 1.06 (HR: 1.06; CI: 0.87 – 1.3) deutlich, dass zwischen dem Heilungsverlauf der MCS minus und MCS plus Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Dies spiegelt sich in Abbildung 7 an dem engen und teils überschneidenden Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve wider.

Wie bereits aufgeführt, kann als Alternative zum binären Diagnosemaß der CRS-R Index als kontinuierliche diagnostische Variable verwendet werden, die diesbezügliche Überlebenskurve ist in Abbildung 9 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven stratifiziert nach Diagnose (Abbildung 7) und nach CRS-R Index (Abbildung 9) zeigen ähnliche Verläufe, wobei letztere ab 180 Tage eine stärkere Auftrennung aufweist. Ein höherer Punktwert im CRS-R Index entspricht einer um ca. 3 % höheren Wahrscheinlichkeit der positiven Prognose (HR = 1.03; CI = 1.03 – 1.04;  $p < 0,001$ ) (Tabelle 15 und 16 im Anhang).

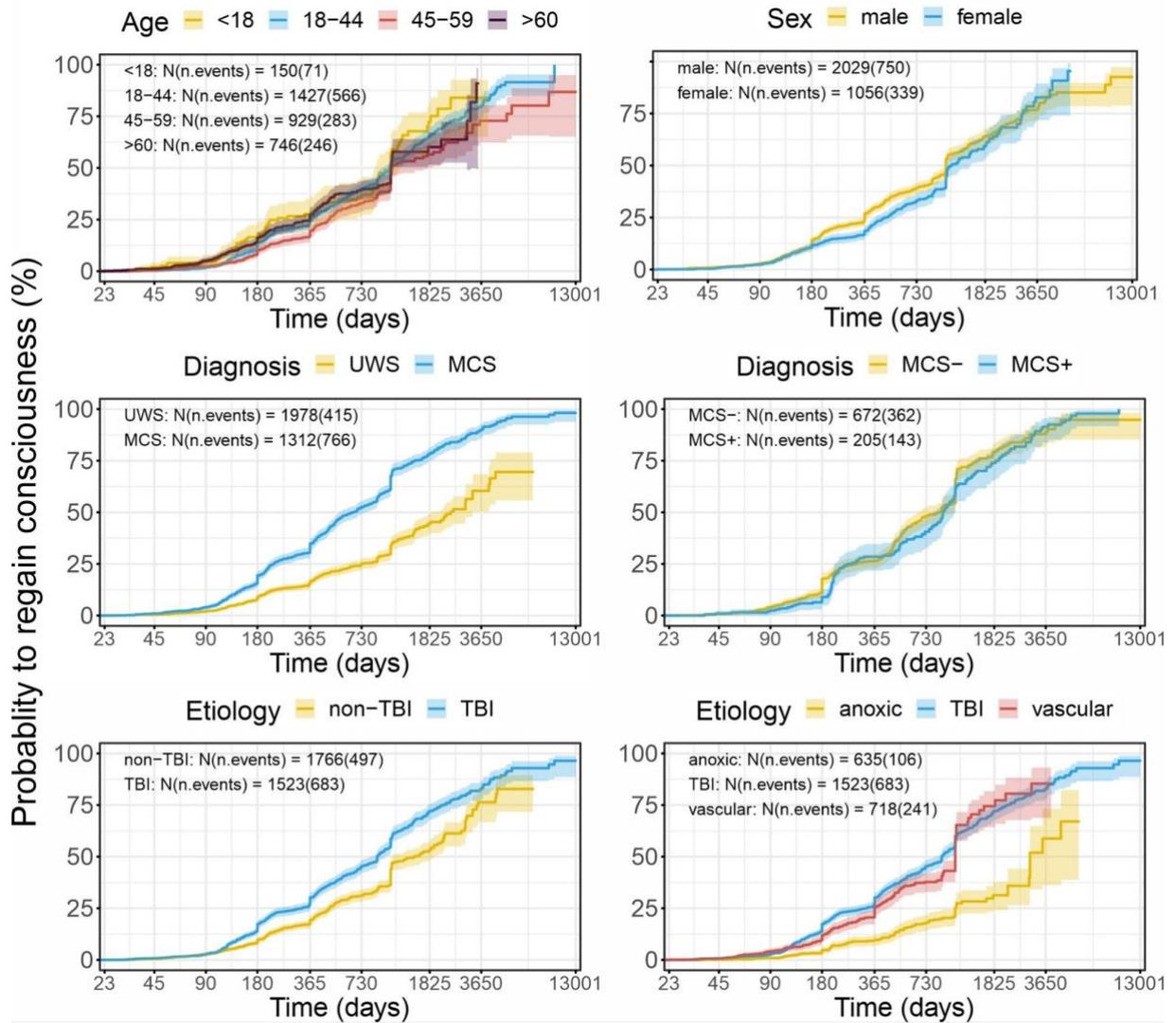


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Wahrscheinlichkeit der Bewusstseinswiedererlangung bei DoC-Patienten stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Diagnose und Ätiologie (Pavlov et al., 2024)

Abkürzungen: MCS Minimally Conscious State, UWS Unresponsive Wakefulness Syndrom, TBI Traumatic Brain Injury

Tabelle 3: Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, Diagnose (UWS/MCS), Ätiologie) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	HR (95% CI)
<b>Age</b>	3082	1 (1-1.01)
<b>Sex</b>		
Male	2028	
Female	1054	0.89 (0.77-1.02)
<b>Diagnosis</b>		
MCS	1260	
UWS	1822	0.33*** (0.29-0.38)
<b>Etiology</b>		
non-TBI	1667	
TBI	1415	1.37*** (1.21-1.55)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *HR (95% CI)* Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)  
*MCS* Minimally Conscious State, *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom, *TBI* Traumatic Brain Injury

Tabelle 4: Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, Diagnose (MCS minus/MCS plus), Ätiologie) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	HR (95% CI)
<b>Age</b>	842	1.01*** (1-1.01)
<b>Sex</b>		
Male	549	
Female	293	0.77* (0.63-0.95)
<b>Diagnosis</b>		
MCS-	657	
MCS+	185	1.06 (0.87-1.3)
<b>Etiology</b>		
non-TBI	419	
TBI	423	0.89 (0.73-1.09)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *HR (95% CI)* Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)  
*MCS* Minimally Conscious State, *TBI* Traumatic Brain Injury

### 3.2.2 Vergleich nach traumatischer und nicht traumatischer Ätiologie

Neben der Diagnose stellt auch die Ätiologie einen starken Prädiktor dar.

Im Vergleich zu Patienten mit nicht traumatischer Ursache, weisen Patienten mit traumatischer Genese eine um 37 % höhere Chance auf Bewusstseinswiedererlangung auf, sofern die Ätiologie in den Analysen als binäre Kategorie (traumatisch vs. nicht traumatisch) gewertet wurde (Tabelle 4). Erfolgt nun eine weitere Untergliederung der nicht traumatischen Ätiologie in vaskuläre und anoxische Ursachen, ergibt sich eine 2,2-fach höhere Wahrscheinlichkeit auf Genesung sowohl bei TBI (HR: 2.27; CI: 1.81 – 2.84;  $p < 0,001$ ) als auch bei vaskulärer Genese (HR: 2.21; CI: 1.77 – 2.76;  $p < 0,001$ ) im Verhältnis zu anoxisch (Tabelle 5).

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Kaplan-Meier-Diagrammen zur Ätiologie in Abbildung 7 wider. So verläuft die Kurve für anoxische Hirnschädigung (Abbildung 7) deutlich abgesetzt von den Kurven der Ätiologie Schädel-Hirn-Trauma und vaskuläre Läsion. Zwischen beiden letztgenannten Kurven scheint zudem in den Zeitbereichen 6 Monate bis 2 Jahre ein geringer Unterschied zu bestehen, danach liegt jedoch eine Kurvenüberschneidung vor. Die Cox Regressions Analyse ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen TBI und vaskulären Ursprunges (HR: 1.02; CI: 0.87 – 1.21).

Tabelle 5: Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, Diagnose, Ätiologie (anoxisch, Schädel-Hirn-Trauma, vaskulär)) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	HR (95% CI)
<b>Age</b>	2693	1 (0.99-1)
<b>Sex</b>		
Male	1808	
Female	885	0.89 (0.76-1.03)
<b>Diagnosis</b>		
MCS	1084	
UWS	1609	0.35*** (0.3-0.4)
<b>Etiology</b>		
Anoxic	596	
TBI	1415	2.27*** (1.81-2.84)
Vascular	682	2.21*** (1.77-2.76)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

Abkürzungen: n Patientenanzahl; HR (95% CI) Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)

MCS Minimally Conscious State, UWS Unresponsive Wakefulness Syndrom, TBI Traumatic Brain Injury

### 3.2.3 Vergleich nach Altersverteilung

Die Auswertung der Variable „Alter“ zeigte innerhalb der Metaanalyse keinen konstanten Effekt. Vielmehr variierte dieser hinsichtlich Größe und Bedeutung je nach Analysemodell und war nach Korrektur der Clusterbildung nicht mehr vorhanden (HR: 1; CI: 0.99 – 1.02; p = 0.431).

Die Unterteilung des Patientenkollektives in Altersgruppen (Abbildung 7 und 8) wurde zur besseren graphischen Veranschaulichung gewählt. Die Analysen wurden ohne diese Gruppierung berechnet.

In vorangegangenen Studien, bei denen das Alter einen bedeutenden Prädiktor ergab, wurde meist „Tod“ gleichbedeutend mit „nicht Erlangen des Bewusstseins“ als negativer klinischer Ausgang mit klassifiziert. In dieser Arbeit wurden die Todesfälle jedoch als Ausschlusskriterium definiert, da in den meisten Fällen nicht bekannt ist, ob die Todesursache direkt mit der Hirnverletzung zusammenhängt (viele chronische DoC-Patienten sterben an Komorbiditäten wie Pneumonie oder anderen Infektionskrankheiten).

In Zusatzanalysen, die auch die Daten der verstorbenen Patientenfälle berücksichtigen, wurde die Variable „Alter“ in einigen Modellen zu einem Prädiktor für das klinische Outcome. Zum Beispiel in der multivariablen Cox Regressions Analyse für 10-jährige Nachbeobachtungszeit mit den Variablen Alter, Geschlecht, Diagnose und Ätiologie unterteilt in traumatisch vs. nicht traumatisch (HR: 0,992; CI: 0.989 – 0.996;  $p < 0,001$ ).

Zusätzlich wurde eine von der Hauptanalyse abweichende Überlebenskurve angefertigt (Abbildung 8), die Tod als Outcome einschließt. In Kontrast zum Kurvenverlauf der Hauptanalyse in Abbildung 7 zeigt sich, dass die Kurve für unter 18-jährige Patienten sowohl in den Zeitbereichen 6 Monate bis 1 Jahr als auch 3 Jahre bis 10 Jahre oberhalb aller anderen Altersgruppen verläuft. Dies deutet darauf hin, dass unter Einbezug der Enddiagnose Tod jüngere Patienten (< 44 Jahre) eine höhere Wahrscheinlichkeit der Bewusstseinswiedererlangung haben. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass ältere Patienten eine höhere Sterberate als jüngere aufwiesen. Bei den über 45-jährigen Patienten verstarben 513 Patienten (77 %) und bei den unter 45-jährigen lediglich 154 DoC-Patienten (23 %).

In einem weiteren zusätzlichen Analyseschritt wurde überprüft, ob der Alterseffekt abhängig von der jeweiligen DoC Diagnose ist. In einem univariablen Modell nach Clusterkorrektur ist jüngeres Alter für UWS-Patienten ein signifikanter Prädiktor für die Wiedererlangung des Bewusstseins (HR: 0.984; CI: 0.976 – 0.993;  $p < 0,001$ ). Dies gilt allerdings nicht für MCS-Patienten (HR: 1.004; CI: 0.995 – 1.013;  $p = 0,422$ ). (siehe Tabelle 25 im Anhang)

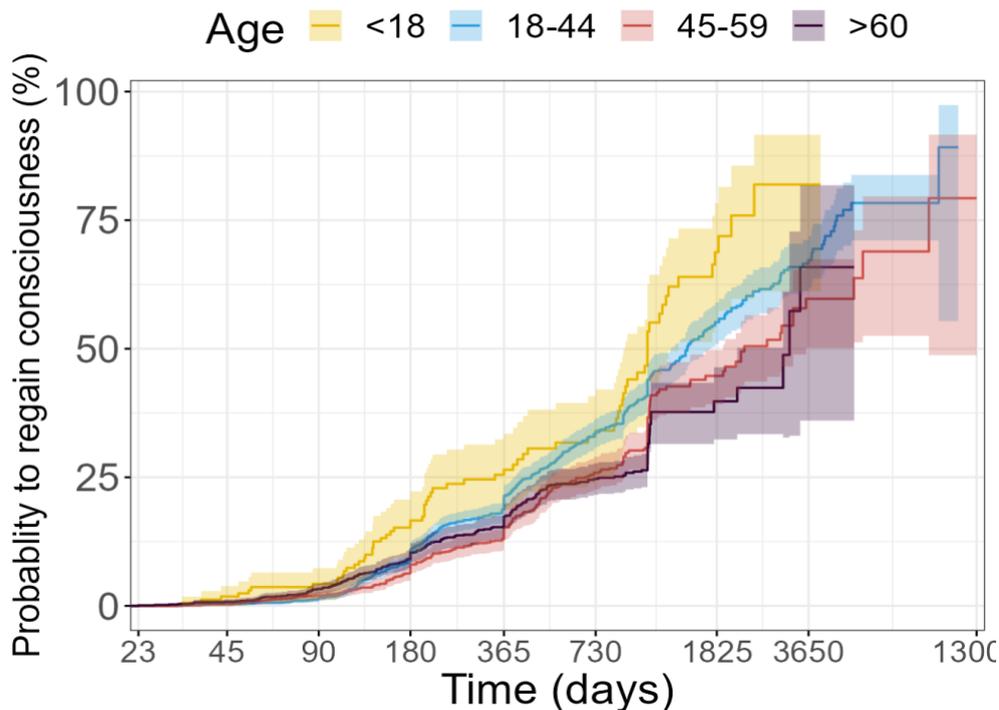


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Wahrscheinlichkeit der Bewusstseinswiedererlangung bei DoC-Patienten stratifiziert nach Alter unter Einbeziehung verstorbener Patienten (Pavlov et al., 2024)

### 3.2.4 Vergleich nach Geschlecht

In der Überlebenskurve in Abbildung 7 ist für die Variable „Geschlecht“ eine schwache Kurvenauftrennung lediglich im Zeitbereich 3 Monate bis 3 Jahre bemerkbar. Innerhalb dieses Bereiches haben Männer im Gegensatz zu Frauen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf Remission.

Bei Betrachtung der Einflussvariable „Geschlecht“ in den multivariablen Cox Regressions Modellen (Tabellen 3 bis 5) zeigt sich eine Inkonsistenz der statistischen Signifikanz. Lediglich in Tabelle 4 ist der negative Einfluss des weiblichen Geschlechts statistisch signifikant (HR: 0.77; CI 0.63 – 0.95;  $p < 0,001$ ).

Die univariable Zusatzanalyse (Tabelle 24 im Anhang) ergab jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen der Wiedererlangung des Bewusstseins bei Männern im Vergleich zu Frauen (HR: 0.83; CI: 0.74 – 0.94;  $p = 0.003$ ). Fasst man die Ergebnisse der multivariablen und univariablen Modelle zusammen, ergibt sich insgesamt für Männer eine bessere Chance auf Genesung. Diese

bewegt sich in Abhängigkeit von den jeweils mit einbezogenen Einflussvariablen in einer Schwankungsbreite von 12 % bis 30 %.

Werden die aus den bereits geschilderten Analysen als bedeutende und verlässlich geltende Prädiktoren (Diagnose, Ätiologie und Geschlecht) kombiniert, haben männliche Patienten in MCS aufgrund einer traumatischen Schädel-Hirn-Verletzung die beste Chance das Bewusstsein wieder zu erlangen. 62 % der Patienten dieser Gruppe war als Endpunkt wieder bei Bewusstsein.

Im Gegensatz hierzu haben Frauen, die sich nach einer anoxischen Hirnverletzung im Zustand des UWS befinden, die schlechteste Prognose. Lediglich 6 % erlangten das Bewusstsein wieder.

Anzumerken ist, dass der Faktor Zeit seit Erkrankung bei dieser Betrachtung nicht mit einbezogen wurde.

### *3.2.5 Vergleich nach CRS-R Unterskalen*

Die Verwendung der JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) für die Diagnosestellung des Bewusstseinslevels bedingt die unterschiedlichen Korrelationen der CRS-R Subskalen mit der Diagnose. Daher würde der Einschluss der beiden Variablen Diagnose und CRS-R eine Regressionsanalyse unmöglich machen. Für die Analyse der Bedeutung der CRS-R für die Vorhersage der Genesung wurde so die Einflussvariable „Diagnose“ durch die „CRS-R Skala“ ersetzt. Alter, Geschlecht und Ätiologie fließen weiterhin in die Modelle mit ein. Wie in Unterpunkt 3.2.2 dieser Arbeit wird die Variable „Ätiologie“ ebenfalls sowohl binär (traumatisch vs. nicht traumatisch) (Tabelle 6) als auch gesplittet in die drei Untergruppen traumatische, anoxische und vaskuläre Genese (Tabelle 7) betrachtet.

In den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 9) werden die Werte der CRS-R Skalenkategorien zur besseren Darstellung gruppiert betrachtet. Die Wertegruppen zeigen so den Wechsel zwischen den Bewusstseinszuständen an (zum Beispiel die Subkategorie visuelle Skala: Wertegruppe 0 – 1, Wertegruppe 2 – 4 Wechsel zu MCS minus, Wertegruppe 5 Wechsel zu MCS plus). Die Punktwerte, die einen Wechsel in EMCS anzeigen, wurden nicht aufgeführt.

Folglich fehlt bei der Skala der motorischen Funktion das sechste Item („funktioneller Objektgebrauch“) und bei der Kommunikationsskala das zweite Item („funktionell: korrekt“). Da die Arousskala keine Wendepunkte markiert, wurde eine alternative Untergliederung gewählt. Die mittleren Items („Augenöffnen mit und ohne Stimulation“) wurden als eine Gruppe zusammengefasst.

Aus den sechs Unterkategorien der CRS-R Skala ermöglichen die auditive Funktion, visuelle Funktion und motorische Funktion die konstante Vorhersage eines besseren klinischen Ausgangs (Tabelle 6 und 7). Pro Punkterhöhung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf Genesung des Bewusstseins bei der auditiven Funktion um 27 % bis 28 %, der visuellen Funktion um 23 % bis 29 % und der motorischen Funktion um 36 % bis 42 %.

Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 9 verdeutlicht diesen Effekt vor allem bei einer Nachbeobachtungszeit von über 365 Tage. Wie bereits erwähnt, ist hierbei die gruppierte Darstellung der Punktwerte zur besseren Veranschaulichung zu beachten.

In zusätzlich berechneten univariablen Modellen (Tabelle 26 im Anhang) wird deutlich, dass ein CRS-R Hörskalenwert von 2 („Orientierungsreaktion auf Geräusche“) im Vergleich zu den Werten 0 („keine Reaktion“) und 1 („Schreckreaktion auf Geräusche“) 1.96-fach (HR: 0.51; CI: 0.35 – 0.74;  $p < 0,001$ ) bis 2.17-fach (HR: 0.46; CI: 0.36 – 0.58;  $p < 0.001$ ) höhere Heilungschancen vorhersagt. Wohingegen der Skalenwerte 1 im Vergleich mit 0 keine höhere Wahrscheinlichkeit vorhersagt (HR: 0.89; CI: 0.63 – 1.27;  $p = 0.492$ ).

Die oromotorische/verbale Funktion zeigt in den multivariablen Analysen einen positiven Effekt bis zu der ein Jahres Nachbeobachtungszeit, darüber hinaus geht der Effekt jedoch verloren. So zeigt sich zum Beispiel bei der 180 Tage Nachbeobachtungszeit ein signifikanter Effekt (HR: 1.63; CI: 1.21 – 2.22;  $p = 0.002$ ), nach fünf Jahre ist dieser Effekt hingegen nicht mehr nachweisbar (HR: 1.12; CI: 0.95 – 1.32;  $p = 0.172$ ) (Tabelle 13 im Anhang).

Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Subkategorien weist die Arousskala eine negative Relation zum klinischen Ausgang auf (Tabelle 6). Ein Grund hierfür kann die Umverteilung der Varianz zwischen den Skalen darstellen. Dem hingegen ist der Koeffizient bei der univariablen Zusatzanalyse positiv.

Die Kommunikationsskala hingegen lässt bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve und der univariablen Analyse an einen signifikanten Zusammenhang denken (HR: 2.42; CI: 1.98 – 2.94,  $p < 0.001$ ) (Tabelle 24 im Anhang). Es lässt sich ab ca. 180 Tage Nachbeobachtungszeit ein auseinanderlaufender Kurvenverlauf feststellen (Abbildung 9). Werden allerdings in den multivariablen Hauptanalysen alle CRS-R Subskalen in die Analyse miteinbezogen, zeigt sich kein zuverlässiger Effekt (HR: 0.82; CI: 0.62 – 1.08) (Tabelle 6 und 7). Da die Subskalen in der klinischen Anwendung im Allgemeinen stark miteinander korrelieren, erscheint die Bedeutung der multivariablen Analyse (Einflussvariablen sind abhängig voneinander) dem Ergebnis der univariablen Analyse (Einflussvariablen sind unabhängig) zu überwiegen. Es ist beispielsweise sehr unwahrscheinlich, dass ein Patient in der Lage ist, zu kommunizieren, aber einen niedrigen Wert auf der auditiven Subskala erzielt. In der Zusammenschau wurde dies als nicht überzeugender Beweis für einen unabhängigen Effekt der Kommunikationssubskala gedeutet. Im Folgeschluss kann dies ein Hinweis darauf sein, dass die Kommunikationsskala für sich genommen eine geringe Vorhersagekraft für das klinische Outcome hat.

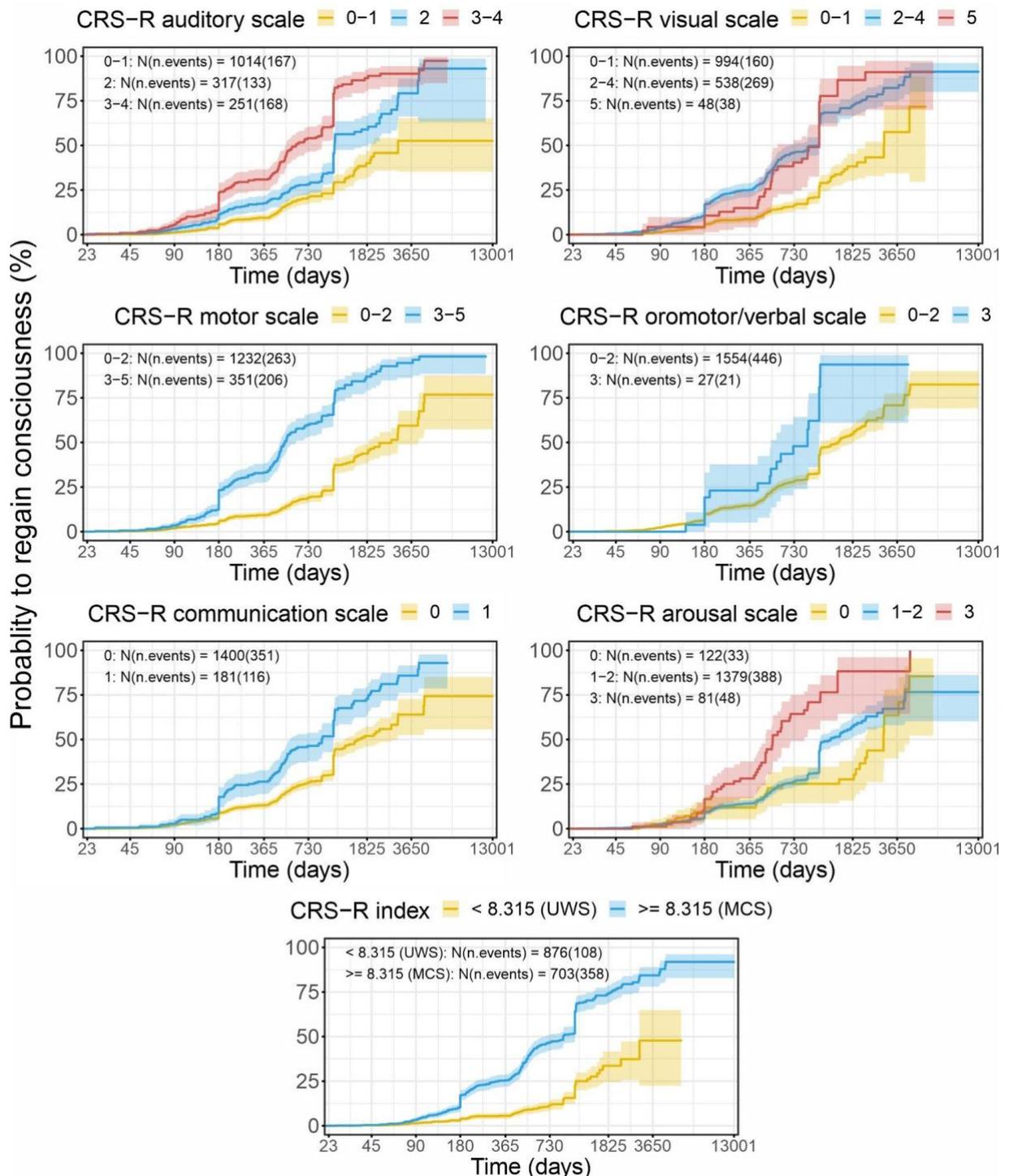


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Wahrscheinlichkeit der Bewusstseinswiedererlangung bei DoC-Patienten stratifiziert nach den CRS-R Subskalen und CRS-R Index (Pavlov et al., 2024)

Abkürzungen: CRS-R Coma Recovery Scale-Revised, MCS Minimally Conscious State, UWS Unresponsive Wakefulness Syndrome, TBI Traumatic Brain Injury

Tabelle 6: Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, CRS-R Subskalen, Ätiologie (Pavlov et al., 2024))

Effect	n	HR (95 CI)
<b>Age</b>	1558	1.01* (1-1.01)
<b>Sex</b>		
Male	973	
Female	585	0.75** (0.6-0.93)
<b>CRS auditory</b>	1558	1.27*** (1.1-1.48)
<b>CRS visual</b>	1558	1.29*** (1.17-1.42)
<b>CRS motor</b>	1558	1.36*** (1.25-1.48)
<b>CRS communication</b>	1558	0.82 (0.62-1.08)
<b>CRS oromotor/verbal</b>	1558	1.07 (0.9-1.28)
<b>CRS arousal</b>	1558	0.8** (0.68-0.94)
<b>Etiology</b>		
non-TBI	951	
TBI	607	1.2 (0.96-1.49)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

Abkürzungen: n Patientenzahl; HR (95% CI) Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall); CRS Coma Recovery Scale; TBI Traumatic Brain Injury

Tabelle 7: Cox Regressions Modell (Alter, Geschlecht, CRS-R Subskalen, Ätiologie (anoxisch, Schädel-Hirn-Trauma, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	HR (95 CI)
<b>Age</b>	1341	1 (1-1.01)
<b>Sex</b>		
Male	855	
Female	486	0.77* (0.63-0.95)
<b>CRS auditory</b>	1341	1.28*** (1.09-1.51)
<b>CRS visual</b>	1341	1.23*** (1.12-1.35)
<b>CRS motor</b>	1341	1.42*** (1.28-1.58)
<b>CRS communication</b>	1341	0.85 (0.6-1.19)
<b>CRS oromotor/verbal</b>	1341	1.08 (0.91-1.3)
<b>CRS arousal</b>	1341	0.85 (0.72-1.01)
<b>Etiology</b>		
Anoxic	365	
TBI	607	2.02*** (1.43-2.85)
Vascular	369	2.37*** (1.63-3.44)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

Abkürzungen: n Patientenzahl; HR (95% CI) Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall); CRS Coma Recovery Scale; TBI Traumatic Brain Injury

## 4 Diskussion

### 4.1 Metaanalyse

Da die Prognose eine Voraussetzung für die klinische Entscheidungsfindung zur Behandlung von DoC-Patienten ist, ist es die Intention dieser Arbeit, einerseits herauszufinden ab welchem Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit der Wiedererlangung des Bewusstseins nach DoC-Erkrankung so gering ist, dass sie praktisch gegen Null tendiert. Andererseits die Herausarbeitung von Prädiktoren, die den klinischen Verlauf der Remission beeinflussen.

#### 4.1.1 Zeitlicher Aspekt

Als erstes geht es um die Frage ab welchem Zeitpunkt die Erholung von der Bewusstseinsstörung UWS oder MCS als höchst unwahrscheinlich anzusehen ist.

Es ist anzumerken, dass mit den Kaplan-Meier-Kurven nicht der genaue Zeitpunkt bestimmt werden kann, ab dem die Wahrscheinlichkeit des Zielereignisses Null erreicht.

Die Überlebenskurven in den Abbildungen 7 und 9 zeigen im zeitlichen Verlauf eine sehr späte Plateaubildung nach vorangegangener kontinuierlicher Zunahme der Kurven bei unterschiedlichem Steigungswinkel. Der Prozentsatz der geheilten Patienten bleibt unabhängig von der seit dem Ereignis verstrichenen Zeit erstaunlich stabil. Dieser beläuft sich in den betrachteten Zeiträumen kleiner einem Jahr, eins bis fünf Jahre und über fünf Jahre auf 34 % bis 39 % pro Jahr. Diese Stabilität zeigt sich auch bei der weiteren Untergliederung der DoC-Patientenkohorte nach der Anfangsdiagnose UWS oder MCS. Der Prozentsatz der in Remission befindlichen Patienten verteilt sich wie folgt über die bereits genannten Zeitspannen: UWS-Patienten 18 % bis 23 % pro Jahr; MCS-Patienten 56 % bis 60 % pro Jahr.

Aus dem Patientenkollektiv erlangten 50 % der UWS-Patienten nach einer geschätzten medianen Zeit von 10 Jahren das Bewusstsein, MCS-Patienten hingegen bereits nach ca. 1,3 Jahren (Tabelle 2). So widerspricht die hier

beschriebene Analyse der Patientenkohorte von 3290 DoC-Patienten der weit verbreiteten Ansicht, dass eine Genesung nach Bewusstseinsstörung (vor allem bezogen auf UWS-Patienten) nach 12 Monaten bei traumatischer Ätiologie und bereits nach drei Monaten bei nicht traumatischer Hirnläsion nicht realistisch ist (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Neuere umfassende Studien spiegeln jedoch das in dieser Arbeit dargestellte Ergebnis wider. In der Metaanalyse von Bender et al. wurden 906 UWS- und MCS-Patienten aus 20 klinischen Studien untersucht. Bei den meisten der Patienten, die einen positiven klinischen Verlauf (Wechsel in MCS oder EMCS) aufwiesen, zeigte sich dieser erst mit einer Verzögerung von über einem Jahr (Bender et al., 2015). Dieses Ergebnis stützt auch Bareham et al. (Bareham et al., 2019). Verbesserungen im klinischen Verlauf der bewusstseinsgestörten Patienten zeigten sich erst ca. 22 Monate nach Verletzung.

Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ausgangs auch nach über zwei Jahre im Erkrankungszustand hat erhebliche Auswirkung auf die aktuelle Forschung. Hieraus entsteht die Notwendigkeit Forschungen zur Detektion von Bewusstsein bei DoC-Patienten über längere Nachbeobachtungszeiträume auszuweiten. Etablierte als auch neue Instrumente, wie Neurobildgebung und funktionelle Bildgebung für die Vorhersage von klinischen Verläufen sollten über einen Zeitraum von mehreren Jahren neu bewertet werden.

#### *4.1.2 Klinische Prädiktoren*

Als zweiter Punkt steht zur Diskussion ob demographische und neurophysiologische Variablen den klinischen Verlauf beeinflussen. Darunter fallen Alter, Geschlecht, Ätiologie, Diagnose und CRS-R Skala.

Einige groß angelegte klinische Studien und Metaanalysen kommen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem günstigeren Verlauf deutlich jünger sind als die, die im Wachkoma verblieben (Bareham et al., 2019, Bender et al., 2015, Xiong et al., 2022, Estraneo et al., 2019). Mit der in dieser Arbeit beinhaltenden Analyse konnte dieser Prädiktor für die Gesamtstichprobe nicht bestätigt werden. Lediglich konnte mit zusätzlichen statistischen Berechnungen (nach Einschluss der verstorbenen Patientenfälle) gezeigt werden, dass ältere Patienten nicht nur

früher versterben, sondern auch eine höhere Todesrate aufweisen als jüngere DoC-Patienten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass der Anteil der DoC unabhängigen Sterbefälle im Alter natürlicherweise zunimmt. So könnten Ursachen für die höhere Sterberate älterer Patienten überlagernde Infektionskrankheiten darstellen (Multi-Society Task Force on PVS, 1994), plötzlicher Herzstillstand, ein weiterer Schlaganfall, Pneumonie, Fieber oder grippaler Infekt (Boltzmann et al., 2022). Wohingegen Jüngere wahrscheinlich einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand und Plastizität des Gehirnes aufweisen (Mosenthal et al., 2002). Andererseits wird die Behandlung älterer Patienten häufiger als „medizinisch sinnlos“ angesehen (Septien and Rubin, 2018), was wiederum zu einem schnelleren Versterben führt.

Allerdings erlangten die im DoC verbliebenen älteren Patienten im Vergleich zu dem jüngeren Kollektiv genauso oft das Bewusstsein wieder.

Die zusätzlichen Analysen legen die Vermutung nahe, dass „Tod“ als negativer klinischer Ausgang ein Schlüsselfaktor ist, der die unterschiedlichen Effektstärken des Prädiktors Alter erklärt.

Ein weiterer Grund für die variierende Effektstärke ist der Einfluss der Diagnose auf den Prädiktor Alter. Eine Subgruppen-Analyse bestätigte die von Steppacher und Kollegen (Steppacher et al., 2014) festgestellten positiven Vorhersagewert des jüngeren Alters, der sich lediglich auf UWS-Patienten bezieht.

Geschlecht ist ein signifikanter Prädiktor, aber mit geringer Effektgröße. Dies steht im Einklang mit der 2023 veröffentlichten Metaanalyse von A. Magliacano und Kollegen. Die Autoren vermuten als Grund hierfür geschlechterspezifische Unterschiede in den Versorgungsstrukturen. Männer, vor allem Ehemänner, scheinen häufiger im familiären Umfeld von Frauen betreut zu werden als andersherum (Magliacano et al., 2023). Dies könnte einen realen Faktor darstellen. Allerdings würde dann wohl eher die Mortalitätsrate unter den Frauen ansteigen und nicht zu einer erhöhten männlichen Genesungsrate führen. Beobachtungen dieser Art machen weitere Untersuchungen zum Beispiel biologischer Faktoren wie geschlechtsspezifische Unterschiede im Hormonhaushalt erforderlich. Es gibt auf diesem Bereich bereits Forschungen, die zum Beispiel die neuroprotektive Wirkung von Östrogen und Progesteron nach traumatischen Hirnverletzungen belegen (Brotfain et al., 2016). Es sind

jedoch weitere laborchemische Studien zu den zugrundeliegenden neuroprotektiven Mechanismen nötig, um anschließende weitere klinische Studien zum Einfluss des Hormonhaushaltes auf die Genesungswahrscheinlichkeit von DoC-Patienten zu ermöglichen.

Auf den ersten Blick entsprechen die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Einflussvariable Ätiologie der verbreiteten Vorstellung, dass traumatische Schädel-Hirn-Verletzungen eine bessere Prognose aufweisen im Vergleich zu anderen Ätiologien, welche als nicht traumatische Gruppe zusammengefasst wurde (Giacino and Kalmar, 1997). Diese binäre Unterscheidung der Ätiologie wird aber nicht der Heterogenität der Subgruppen innerhalb der Kategorie nicht traumatische Genese gerecht. Wie in dieser Arbeit aufgezeigt, weisen TBI und vaskuläre Hirnläsionen ähnliche klinische Heilungsverläufe auf. Dies stellt den eher allgemeinen Vergleich zwischen den Obergruppen TBI und nicht-TBI in Frage. Die angesprochene Ähnlichkeit wurde bereits von B. Kotchoubey und Kollegen an einem großen Patientenkollektiv (Kotchoubey et al., 2005) nachgewiesen.

Die Ätiologie Anoxie ist im Vergleich mit traumatischer und vaskulärer Genese mit der deutlich ungünstigsten Prognose verbunden.

Die neuromorphologischen Studien Newcombe et al., 2010 und Adams et al., 2000 zeigen erhebliche Unterschiede in der Histopathologie zwischen den Hirnläsionen, die einem Schädel-Hirn-Trauma oder einer anoxischen Schädigung zugrunde liegen. Nach Kopfverletzungen zum Beispiel durch Stürze oder Autounfälle kommt es durch die Scherverletzung zu einer diffus axonalen Schädigung. Durch unterschiedliche Geschwindigkeiten in der Scherbewegung des Kortex zu den darunterliegenden Hirnstrukturen kommt es zur axonalen Dehnung. Adams und Kollegen konnten in 71 % der 35 untersuchten Patienten mit traumatischen Kopfverletzungen eben diese diffuse axonale Verletzung nachweisen. Weitere häufige strukturelle Pathologien waren Läsionen des Thalamus, Neokortex und intrakranielle Hämatome. (Adams et al., 2000)

Wohingegen anoxische Hirnläsionen vor allem zu Schädigungen in der grauen Substanz zum einen im Neokortex der Großhirnrinde und zum anderen des Hippocampus führen. Diese gehen mit einer extensiv multifokalen oder diffus laminären Nekrose einher (Multi-Society Task Force on PVS, 1994).

Anzumerken ist, dass ein Teil der vaskulären Hirnverletzungen ebenfalls zu einer lokal begrenzten ischämischen Schädigung führen können, wie zum Beispiel der ischämische Hirninfarkt. Aufgrund des insgesamt besseren klinischen Remissionsverlaufs gegenüber der anoxischen Hirnschädigung scheinen die resultierenden Folgen jedoch unterschiedlich zu sein.

Es ist daher möglich, dass nicht die genaue histo-pathologische Schädigungsart ausschlaggebend ist, sondern vielmehr die Größe des betroffenen Bereichs. Hypoxische bzw. anoxische Schädigungsmuster haben im Allgemeinen einen globaleren Charakter als Verletzungen anderer Ätiologien. Diese Hypothese deckt sich gut mit der Idee einer verminderten oder abnormalen Konnektivität als Hauptentstehungsmechanismus der Bewusstseinsstörungen UWS und MCS. Es ist zu erwarten, dass größere und globale Schäden die Konnektivität mehr stören als schwerwiegende, aber dafür lokale Verletzungen.

Eine weitere inhomogene Kategorisierung stellt die Gruppierung der vaskulären Hirnläsionen dar. Aus den in diese Arbeit eingeschlossenen Publikationen geht oft nicht differenziert hervor, ob es sich um eine parenchymatöse, subarachnoidale, ischämische oder hämorrhagische Läsion handelt. Subarachnoidale Blutungen könnten aufgrund der größeren Blutungsausbreitung im äußeren Liquorraum zwischen Arachnoidea mater und Pia mater mit dem Größenausmaß der anoxischen Hirnschädigung vergleichbar sein.

Hier ist weitere Forschung von Nöten, um der Komplexität innerhalb der Kategorien insbesondere der nicht traumatischen Ätiologien mit Schwerpunkt vor allem auf vaskulären Schädigungen, gerecht zu werden.

1997 lieferte die Studie von J. Giacino und K. Kalmar (Giacino and Kalmar, 1997) den ersten empirischen Beweis dafür, dass sich der Heilungsverlauf zwischen UWS- und MCS-Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Verletzung zu Gunsten der MCS-Patienten unterscheidet. Neuere Studien stützen diese Ergebnisse sowohl hinsichtlich kürzerer (Faugeras et al., 2018) als auch längerer Nachbeobachtungszeiten bis zu fünf Jahre (Luauté et al., 2010). Wie aus diesen Studien erwartet, zeigt auch das MCS-Patientenkollektiv dieser Arbeit einen wesentlich besseren Verlauf im Vergleich zu der niedrigeren Bewusstseinsstufe UWS. Entgegen der vermuteten Annahme zeigte sich jedoch kein Unterschied im Erholungsverlauf entsprechend der weiteren Unterteilung der MCS-Patienten

in MCS minus und MCS plus. Die Berechnung des medianen Zeitpunktes ab dem 50 % des Patientenkollektivs das Bewusstsein wieder erlangen, belief sich für beide Gruppen auf 1 ½ Jahre (Tabelle 2). Bei einer Stichprobengröße von über 800 Patienten (877 / 1312, 67 %), kann sich der Nulleffekt kaum durch unzureichende statistische Aussagekraft erklären. Vielmehr handelt es sich um ein echtes Phänomen, das andeutet, dass die diagnostische Unterscheidung in MCS minus und MCS plus keine Auswirkung auf die Prognose hat.

Da es in der Diagnostik der DoC bisher keinen etablierten Goldstandard gibt, ist das einzige objektive Kriterium zur Bewertung des diagnostischen Tools die Vorhersagekraft bezüglich des klinischen Ausgangs. Auf die Ergebnisse innerhalb dieser Arbeit bezogen, bedeutet dies, dass entweder die diagnostische Unterscheidung in MCS minus und plus unzuverlässig ist oder dass die Unterscheidung korrekt ist, aber keinen Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Krankheit hat.

Als letzten Punkt gilt es den Einfluss der Variable JFK Coma Recovery Scale-Revised auf die Vorhersage der Prognose zu diskutieren. Ursprünglich wurde eben diese nicht zu prognostischen Zwecken, sondern als diagnostisches Mittel entwickelt. Trotzdem ist es wichtig zu untersuchen, wie gut die einzelnen Unterskalen in Zusammenhang mit der Vorhersage der Wiedererlangung des Bewusstseins stehen. Es zeigte sich in dieser Arbeit, dass drei der sechs Subskalen mit günstigen Veränderungen im klinischen Verlauf einhergehen. Darunter fallen die auditorische, visuelle und motorische Funktionsskala.

Indirekt unterstützt die vorliegende Metaanalyse die Hypothese von Carrière und Kollegen, dass die auditive CRS-R Skala ein Indikator insbesondere für das Bewusstseinslevel MCS ist (Carrière et al., 2020). Eben jene Studie beinhaltet die These, dass UWS-Patienten, die eine Orientierungsreaktion auf Geräusche zeigen (dies entspricht dem Punktwert 2 auf der auditiven Skala) eher dem Bewusstseinslevel von MCS minus Patienten gleichen. Um auf Geräusche eine Orientierungsreaktion zeigen zu können, sind intakte Nuclei olivaris superior, die im Hirnstamm gelegen sind, als auch funktionsfähige fronto-parietale und fronto-temporale Netzwerke notwendig (Maeder et al., 2001).

In univariablen Modellen (Abbildung 9 und Tabelle 26 im Anhang) konnte beobachtet werden, dass ein CRS-R Hörskalenwert von 2

(„Orientierungsreaktion auf Geräusche“) im Vergleich zu den Werten 0 („keine Reaktion“) und 1 („Schreckreaktion auf Geräusche“) 1.96 bis 2.17-fach höhere Heilungschancen vorhersagt. Wohingegen der Skalenwerte 1 keine höhere Wahrscheinlichkeit vorhersagt im Vergleich mit 0. Daher sollte wie von Carrière et al. angestoßen, die Frage diskutiert werden ob nicht bereits ein Wert von 2 auf der Hörskala und nicht erst ein Wert von 3 („reproduzierbare Bewegung auf Aufforderung“) als ein Zeichen für MCS angesehen werden kann.

Die Interpretation der restlichen drei Subskalen Arousalsskala, oromotorische/verbale Funktion und Kommunikationsskala fiel weniger eindeutig aus. Die Aussagekraft der Erregungsskala wird durch ihre Kovarianz mit anderen Unterskalen eingeschränkt. Weiter zeigte die oromotorische Skala nur im Zeitrahmen bis zu einem Jahr Nachbeobachtungszeit einen positiven Effekt, jedoch keinen Zusammenhang zu längeren Beobachtungszeiträumen. Die Kommunikationsskala als Prädiktor zeigte nur in den univariablen Analysemodellen einen signifikanten Effekt. Da die Subskalen der CRS-R in der klinischen Anwendung jedoch stark miteinander korrelieren, sind die Ergebnisse der multivariablen Analyse als höher zu werten. Die alleinige Betrachtung der Kommunikationsskala scheint so eine geringe Vorhersagekraft für das klinische Outcome zu besitzen.

Anzumerken ist, dass in dieser Arbeit als positives klinisches Outcome die Wiedererlangung des Bewusstseins definiert wurde. Die Tatsache, dass dies oft mit erheblichen geistigen und motorischen Beeinträchtigungen für den Patienten einhergeht, wird in den durchgeführten Analysen nicht berücksichtigt. Daher sollte in einem nächsten Schritt der Grad der Behinderung und somit auch die zu erwartende Lebensqualität nach Wiedererlangung des Bewusstseins in den Fokus rücken, damit Patientenbetreuer im Hinblick auf frühere Wünsche von Seiten der Patienten gezieltere Entscheidungen treffen können.

## 4.2 Einschränkungen der Metaanalyse

Eine potenzielle Limitation dieser Metaanalyse stellt das systematische Bias innerhalb der Designcharakteristik der eingeschlossenen Originalstudien da. Von diesem Bias können in der Regel alle klinischen Studien betroffen sein, die eine Datenerhebung, -zusammenführung und -analyse beinhalten (Deichsel et al., 2023).

Bei dem englischen Begriff Bias spricht man von einer systematischen Verzerrung von Daten. Das bedeutet ein bestehender systematischer Fehler in der Planung und/oder Durchführung der Studie führt zu einem fehlerhaften Ergebnis einer Studienuntersuchung. Somit weicht die Teststatistik von ihrem wahren Wert ab. Zu den systematischen Fehlern zählen beispielsweise der Selektions-Bias, Informationsbias, Interviewer-Bias oder der Publikationsbias.

Von einem Selektions-Bias spricht man bei einer fehlerhaften Stichprobenauswahl, der entsteht, wenn die Studienpopulation keine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation ist (Hammer et al., 2009). Die Studiengruppe repräsentiert nicht die Populationsgruppe, auf die sich die Fragestellung bezieht, zum Beispiel aufgrund definierter Ein- und Ausschlusskriterien. Ergibt sich hierdurch beispielsweise der Studieneinschluss besonders stark betroffener UWS-Patienten und gegensätzlich entsprechend leicht erkrankter MCS-Patienten, würde in der gewählten Stichprobe ein deutlich größerer Unterschied auftreten, als er sich in der tatsächlichen Population darstellt.

Eine weitere Möglichkeit der Verzerrung der veröffentlichten Ergebnisse ist in der Beschaffung der Informationen zu sehen (Informationsbias). Unter Informationsbias wird ein Fehler in der Art und Weise der Datenerhebung verstanden. Die Datenerhebung bezieht sich auf Daten zur Exposition, Outcome oder Merkmalen der Stichprobenkohorte. Eine Verzerrung findet zum Beispiel statt, wenn größere Kliniken andere Diagnosekriterien anwenden als kleinere Krankenhäuser. Aber auch die Ungenauigkeit in der Erhebung von klinischen Befunden.

Wird das Outcome der DoC-Patienten über eine Befragung der Angehörigen aufgenommen, kann der Interviewer-Bias auftreten. Hierbei entsteht durch die Art bzw. Stil des Befragenden eine Beeinflussung der Antwort.

Als letzter Punkt ist der Publikationsbias zu nennen. Dieser kommt zustande durch ein selektives Veröffentlichen. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass Forscher nur über statistisch signifikante Ergebnisse berichten bzw. zur Publikation anbieten oder dass die Berichte mit negativen Ergebnissen von den Journalen abgelehnt werden, während positive Studien mehrfach publiziert werden. So zeigte Blümle et al., dass innerhalb Deutschlands nur circa die Hälfte der beendeten klinischen Forschungsprojekte auch tatsächlich final veröffentlicht werden (Blümle et al., 2008).

Die Folgen einer systematischen Verzerrung einer Studie bestehen in:

- Maskierung (ein bestehender Zusammenhang zwischen unabhängiger Einflussvariable und abhängiger Variable wird verborgen)
- Vortäuschung (ein Zusammenhang zwischen unabhängiger Einflussvariable und abhängiger Variable wird vorgetäuscht)
- Überschätzung (das Ausmaß eines tatsächlich vorhandenen Zusammenhanges zwischen unabhängiger Einflussvariable und abhängiger Variable wird übertrieben dargestellt)
- Unterschätzung (das Ausmaß eines tatsächlich vorhandenen Zusammenhanges zwischen unabhängiger Einflussvariable und abhängiger Variable wird zu gering dargestellt).

Bei der hier vorliegenden Metaanalyse ist jedoch die Wahrscheinlichkeit für solch ein systematischen Bias als gering anzusehen. Die meisten der Studien, aus denen die Daten für diese Arbeit erhoben wurden, testeten Hypothesen, die nicht direkt mit dem Ziel dieser Arbeit zusammenhängen. Beispielhaft sei der Test bezüglich der Anwendbarkeit und Nützlichkeit eines bestimmten Bildgebungsverfahrens bei DoC genannt. Die für diese Dissertation extrahierten Patientendatensätze waren in den Originalstudien eher ein Nebenprodukt verschiedener Forschungsansätze. Solange die Bedeutung von Alter, Diagnose und Ätiologie für die Wiedererlangung des Bewusstseins nicht Gegenstand der Haupthypothese einer Studie waren, ist nicht zu erwarten, dass die Daten der Publikationsbias unterliegen. Der Selektionsbias kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Um eine umfassende Perspektive zu bieten, wurden zudem mehrere verschiedene analytische Ansätze verwendet. Zum einen eine Cox Regressionsanalyse als multivariablen Analyseverfahren und zum anderen eine univariable Methode, jeweils vor und nach Clusterbildung. Multiple Analyseansätze können zu einer sogenannten Alpha-Inflation führen: Ein Ergebnis, das formell die Signifikanzgrenze von 5 % erreicht, kann tatsächlich mit einer viel höheren als 5 % Wahrscheinlichkeit durch reinen Zufall zustande kommen („falsche Signifikanz“). Zur Vermeidung der Alpha-Inflation werden in dieser Diskussion nur statistische Effekte beachtet, die in verschiedenen analytischen Methoden konsistent waren. Sporadisch aufgetretene Effekte wurden ignoriert. Dieser Ansatz stellt sicher, dass sich die Analysen auf die robustesten und am besten replizierbaren Ergebnisse stützen.

## **5 Zusammenfassung**

Die Beurteilung des Erholungspotenzials von Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen ist für die klinische Behandlungsstrategie und ethische Entscheidungsfindung (insbesondere Entscheidung über das Ende des Lebens) sowohl für das medizinische Personal als auch für die Angehörigen von zentraler Bedeutung. In den vorhandenen Studien werden DoC-Patienten oft als Studienendpunkt in die beiden Kategorien „erholt“ oder „keine Remission“ eingeteilt, wobei die Einschränkungen durch eine begrenzte Beobachtungszeit häufig außer Acht gelassen werden. In dieser Arbeit wird versucht dieses Problem zu lösen, indem eine Mega-Analyse von individuellen Patientendaten aus möglichst allen verfügbaren Quellen durchgeführt wurde. Hauptziel war es den "point of no return" herauszufinden, ab dem eine Remission der Erkrankung Bewusstseinsstörung als unwahrscheinlich gilt. Weiteres Ziel war es mögliche Prädiktoren, die den klinischen Verlauf beeinflussen, herauszuarbeiten. Hierfür wurden aus den drei weltweit benutzten Onlinedatenbanken PubMed (National Library of Medicine), Scopus und Web of Science in zwei Suchdurchläufen alle relevanten Artikel, die bis zum 28.01.2022 publiziert wurden, ermittelt. 127 Artikel wiesen am Ende der Literaturrecherche und Datenextraktion die nötigen demografischen und klinischen Daten auf. In den Publikationen nicht öffentlich

zur Verfügung stehende Patientendaten wurden direkt bei den Autoren per E-Mail angefragt. Diese Anfrage wurde in zeitlichem Abstand von zwei Monaten erneut durchgeführt. Insgesamt konnten so Datensätze in einer Größe von bis zu 140 Patienten extrahiert werden. Des Weiteren flossen die Patientendaten von 26 Einzelfallstudien in diese Metaanalyse ein. Unter Einschluss der direkt von den Autoren erhaltenen anonymisierten Patientendaten, ergab sich für die an das systematische Review angeschlossene Metaanalyse eine Gesamtzahl von 3290 zu analysierende Datensätze.

Die Überlebenszeitanalysen wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Diese wurden mittels semiparametrischer Cox-Proportional-Hazard-Modelle erstellt.

Die aus dieser von ihrem Umfang einzigartigen Stichprobe gewonnene Daten bestätigen und verfeinern in erheblichen Maße Hypothesen, die aus früheren Studien und Übersichtsarbeiten abgeleitet wurden.

So wird die weit verbreitete Meinung widerlegt, dass das Wiedererlangen des Bewusstseins bei DoC-Patienten (insbesondere UWS-Patienten) nach einem Jahr unwahrscheinlich ist. Diese Arbeit fand erstaunlich stabile jährliche Genesungsraten von 18 % bis 23 % bei UWS-Patienten und 56 % bis 60 % bei MCS-Patienten über eine fünf Jahres Nachbeobachtungszeit heraus. Dies bedeutet, dass sich die Zeit innerhalb derer eine Genesung möglich ist, als länger als bisher angenommen darstellt.

Der Prädiktor jüngeres Alter der DoC-Patienten konnte in der Hauptanalyse dieser Arbeit bezogen auf das Gesamtkollektiv nicht bestätigt werden. Anhand zusätzlicher statistischer Berechnungen, die Daten verstorbener Patienten mit aufgriffen, konnte lediglich ein früheres Versterben und höhere Sterberaten unter den älteren Patienten festgestellt werden. In einer Subgruppenanalyse kristallisierte sich ein positiver Effekt bezogen auf die Genesung nur von UWS-Patienten heraus.

Männliches Geschlecht scheint ein signifikanter Prädiktor zu sein, jedoch mit geringer Effektgröße.

Als signifikante und starke Prädiktoren zur Vorhersage positiver Veränderungen im klinischen Verlauf kristallisierten sich in der Kategorie Ätiologie traumatische und vaskuläre Hirnläsionen heraus. Anzumerken ist, dass diese beiden

Ätiologien einen sehr ähnlichen Verlauf der Überlebenskurven aufweisen. DoC aufgrund einer anoxischen Genese ist hingegen mit der deutlich ungünstigsten Prognose verbunden. Die verbreitete Meinung, dass traumatische Patienten insgesamt eine bessere Prognose haben als nicht traumatische, ist daher nicht korrekt. Sie entstand nur deshalb, weil in Studien mit kleineren Stichproben die anoxischen und vaskulären Hirnschädigungen oft in der Gruppe „nicht traumatisch“ zusammengefasst wurden.

Der zweite ebenfalls starke Prädiktor war die Diagnose. Der bereits vorherrschenden Hypothesen entsprechend zeigten Patienten mit der Diagnose MCS eine deutlich schnellere Erholung als Patienten im Wachkoma. Zwischen den Subkategorien MCS minus und MCS plus konnte jedoch kein Unterschied festgestellt werden. Ob die Ursache hierfür eine unzuverlässige Unterscheidung in MCS minus oder MCS plus ist oder aber in dem fehlenden Einfluss der diagnostischen Subkategorien auf den zeitlichen klinischen Verlauf liegt, bleibt offen.

Des Weiteren ist ein besserer Punktwert auf der auditiven, visuellen und motorischen CRS-R Funktionsskala mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf Genesung verbunden. Die Analyse der oromotorische/verbale Funktion, Kommunikationsskala und Arousskala fiel weniger eindeutig aus.

Zusammenfassend ergaben sich in dieser Arbeit als positive Prädiktoren traumatisch und vaskuläre Hirnläsionen, MCS als Diagnose, hoher Punktwert auf der auditiven, visuellen und motorischen CRS-R Funktionsskala. Der Zeitpunkt ab welchem die Erholung von der Bewusstseinsstörung UWS oder MCS als höchst unwahrscheinlich bzw. „praktisch ausgeschlossen“ anzusehen ist, liegt außerhalb des fünf Jahres Nachbeobachtungszeitraumes.

Um die dargestellten Erkenntnisse in dem Bereich der chronischen Bewusstseinsstörungen zu vertiefen, erscheint es empfehlenswert, in zukünftigen Studien die Nachbeobachtungszeit über den derzeitigen Median von sechs Monaten hinaus zu verlängern, damit die langfristigen Erholungstrends bei Patienten mit DoC eingehender untersucht werden können. Hierbei scheint eine weitere Untergliederung vor allem der heterogenen Ätiologiegruppe der vaskulären Hirnläsionen bedeutsam. Weitere Untersuchungen bezüglich des

Einflusses des Geschlechtes auf die Genesungswahrscheinlichkeit sollten die Unterschiede im Hormonhaushalt zum Ziel haben.

Zur Beurteilung langfristiger Genesungsaussichten besteht für Neurologen die Notwendigkeit einer differenzierten und langwierigen Untersuchung.

In dieser Arbeit wurde die Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins (Diagnose EMCS oder besser) als „positives Outcome“ bezeichnet. Der funktionelle klinische Ausgang für Patienten, die nach Verlust ihres Bewusstseins eine Erholung erfahren haben, war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit und sollte getrennt untersucht werden, um Entscheidungsfindungen auf ethischer und klinischer Basis zu erleichtern.

## 6 Literaturverzeichnis

- ACKERMANN, H. & ZIEGLER, W. 1995. Akinetischer Mutismus - eine Literaturübersicht. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63(2), 59-67.
- ADAMS, J. H., GRAHAM, D. I. & JENNETT, B. 2000. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*, 123 ( Pt 7), 1327-38.
- ANDERSON-BERGMAN, C. 2017. icenReg: Regression Models for Interval Censored Data in R. *Journal of Statistical Software*, 81, 1 - 23.
- ANNEN, J., FILIPPINI, M. M., BONIN, E., CASSOL, H., AUBINET, C., CARRIÈRE, M., GOSSERIES, O., THIBAUT, A., BARRA, A., WOLFF, A., SANZ, L. R. D., MARTIAL, C., LAUREYS, S. & CHATELLE, C. 2019. Diagnostic accuracy of the CRS-R index in patients with disorders of consciousness. *Brain Inj*, 33, 1409-1412.
- ANTMAN, E. M., LAU, J., KUPELNICK, B., MOSTELLER, F. & CHALMERS, T. C. 1992. A Comparison of Results of Meta-analyses of Randomized Control Trials and Recommendations of Clinical Experts: Treatments for Myocardial Infarction. *JAMA*, 268, 240-248.
- BAGNATO, S., BOCCAGNI, C., SANT'ANGELO, A., FINGELKURTS, A. A., FINGELKURTS, A. A. & GALARDI, G. 2017. Longitudinal Assessment of Clinical Signs of Recovery in Patients with Unresponsive Wakefulness Syndrome after Traumatic or Nontraumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 34, 535-539.
- BAREHAM, C. A., ALLANSON, J., ROBERTS, N., HUTCHINSON, P. J. A., PICKARD, J. D., MENON, D. K. & CHENNU, S. 2019. Longitudinal assessments highlight long-term behavioural recovery in disorders of consciousness. *Brain Commun*, 1, fcz017.
- BENDER, A., JOX, R. J., GRILL, E., STRAUBE, A. & LULÉ, D. 2015. Persistent vegetative state and minimally conscious state: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 235-42.
- BENDER, A., RÉMI, J., FEDDERSEN, B. & FESL, G. 2022. *Kurzlehrbuch Neurologie*, Elsevier.
- BERNAT, J. L. 1992. The boundaries of the persistent vegetative state. *J Clin Ethics*, 3, 176-80.
- BLETTNER, M., SAUERBREI, W., SCHLEHOFER, B., SCHEUCHENPFLUG, T. & FRIEDENREICH, C. 1997. Vergleich von traditionellen Reviews, Metaanalysen und gepoolten Analysen zur Bewertung von Risikofaktoren. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie.*, 28, 148-166.
- BLÜMLE, A., ANTES, G., SCHUMACHER, M., JUST, H. & ELM, E. V. 2008. Clinical research projects at a German medical faculty: follow-up from ethical approval to publication and citation by others. *Journal of Medical Ethics*, 34, e20-e20.
- BODIEN, Y. G., MARTENS, G., OSTROW, J., SHEAU, K. & GIACINO, J. T. 2020. Cognitive impairment, clinical symptoms and functional disability in patients emerging from the minimally conscious state. *NeuroRehabilitation*, 46, 65-74.
- BOLTZMANN, M., SCHMIDT, S. B., GUTENBRUNNER, C., KRAUSS, J. K., HÖGLINGER, G. U. & ROLLNIK, J. D. 2022. One-year outcome of brain injured patients undergoing early neurological rehabilitation: a prospective observational study. *BMC Neurology*, 22, 30.
- BROTFAIN, E., GRUENBAUM, S. E., BOYKO, M., KUTZ, R., ZLOTNIK, A. & KLEIN, M. 2016. Neuroprotection by Estrogen and Progesterone in Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury. *Curr Neuropharmacol*, 14, 641-53.

- BRUNO, M. A., MAJERUS, S., BOLY, M., VANHAUDENHUYSE, A., SCHNAKERS, C., GOSSERIES, O., BOVEROUX, P., KIRSCH, M., DEMERTZI, A., BERNARD, C., HUSTINX, R., MOONEN, G. & LAUREYS, S. 2012. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol*, 259, 1087-98.
- CALVET, J. & COLL, J. 1959. [Meningitis of sinusoid origin with the form of coma vigil]. *Rev Otoneuroophthalmol*, 31, 443-5.
- CARRIÈRE, M., CASSOL, H., AUBINET, C., PANDA, R., THIBAUT, A., LARROQUE, S. K., SIMON, J., MARTIAL, C., BAHRI, M. A., CHATELLE, C., MARTENS, G., CHENNU, S., LAUREYS, S. & GOSSERIES, O. 2020. Auditory localization should be considered as a sign of minimally conscious state based on multimodal findings. *Brain Commun*, 2, fcaa195.
- CELESIA, G. G. 1997. Persistent Vegetative State: Clinical and Ethical Issues. *Theoretical Medicine*, 18, 221-236.
- COOK, D. J., SACKETT, D. L. & SPITZER, W. O. 1995. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol*, 48, 167-71.
- DEICHSEL, A., GÜNTHER, D., MATHIS, D. T., SCHÜTTLER, K. F., WAFSAIDE, A., ACKERMANN, J., LAKY, B., EGGELING, L., KOPF, S., HERBST, E. & RESEARCH-KOMITEE DER ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR, A. 2023. Evidenzlevel klinischer Interventionsstudien – Mind the biases. *Arthroscopie*.
- DIJKLAND, S. A., FOKS, K. A., POLINDER, S., DIPPEL, D. W. J., MAAS, A. I. R., LINGSMA, H. F. & STEYERBERG, E. W. 2020. Prognosis in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Contemporary Models and Validation Studies. *J Neurotrauma*, 37, 1-13.
- ESTRANEO, A., DE BELLIS, F., MASOTTA, O., LORETO, V., FIORENZA, S., LO SAPIO, M. & TROJANO, L. 2019. Demographical and clinical indices for long-term evolution of patients in vegetative or in minimally conscious state. *Brain Inj*, 33, 1633-1639.
- FAUGERAS, F., ROHAUT, B., VALENTE, M., SITT, J., DEMERET, S., BOLGERT, F., WEISS, N., GRINEA, A., MAROIS, C., QUIRINS, M., DEMERTZI, A., RAIMONDO, F., GALANAUD, D., HABERT, M. O., ENGEMANN, D., PUYBASSET, L. & NACCACHE, L. 2018. Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Inj*, 32, 72-77.
- GIACINO, J. T. 2004a. *CRS-R COMA RECOVERY SCALE-REVISED* [Online]. Available: <https://www.tbims.org/combi/crs/CRS%20Syllabus.pdf> [Accessed].
- GIACINO, J. T. 2004b. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation*, 19, 293-8.
- GIACINO, J. T., ASHWAL, S., CHILDS, N., CRANFORD, R., JENNETT, B., KATZ, D. I., KELLY, J. P., ROSENBERG, J. H., WHYTE, J., ZAFONTE, R. D. & ZASLER, N. D. 2002. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58, 349-53.
- GIACINO, J. T. & KALMAR, K. 1997. The Vegetative and Minimally Conscious States: A Comparison of Clinical Features and Functional Outcome. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 12, 36-51.

- GIACINO, J. T., KALMAR, K. & WHYTE, J. 2004. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*, 85, 2020-9.
- GIACINO, J. T., KEZMARSKY, M. A., DELUCA, J. & CICERONE, K. D. 1991. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 72, 897-901.
- GOSSERIES, O., VANHAUDENHUYSE, A., BRUNO, M.-A., DEMERTZI, A., SCHNAKERS, C., BOLY, M., MAUDOUX, A., MOONEN, G. & LAUREYS, S. Disorders of Consciousness: Coma, Vegetative and Minimally Conscious States. 2011.
- HAMMER, G. P., DU PREL, J. B. & BLETTNER, M. 2009. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 664-8.
- HARING, R. 2018. Metaepidemiologie und Qualitätssicherung klinischer Evidenzproduktion. In: HARING, R. & SIEGMÜLLER, J. (eds.) *Evidenzbasierte Praxis in den Gesundheitsberufen: Chancen und Herausforderungen für Forschung und Anwendung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- HAUPT, W. F., FIRSCHING, R., HANSEN, H. C., HENZE, T., HORN, M., JANZEN, R. W. C., NEUEN-JAKOB, E., PRANGE, H., ZSCHOCKE, S. & RUDOLF, J. 2003. "Acute Vegetative State" und "Persistent Vegetative State": Klinische, biochemische, elektrophysiologische und bildgebende Befunde. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 40, 462-474.
- HENZE, T. 2004. Das Wachkoma - Wach-sein ohne Bewusstsein. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*, 45, 668-673
- JENNETT, B. 1976. Resource Allocation for the Severely Brain Damaged. *Archives of Neurology*, 33, 595-597.
- JENNETT, B. & BOND, M. 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1, 480-4.
- JENNETT, B. & PLUM, F. 1972. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*, 1, 734-7.
- KANG, J., HUANG, L., TANG, Y., CHEN, G., YE, W., WANG, J. & FENG, Z. 2022. A dynamic model to predict long-term outcomes in patients with prolonged disorders of consciousness. *Aging (Albany NY)*, 14, 789-799.
- KONZIELLA, D., BENDER, A., DISERENS, K., VAN ERP, W., ESTRANEO, A., FORMISANO, R., LAUREYS, S., NACCACHE, L., OZTURK, S., ROHAUT, B., SITT, J. D., STENDER, J., TIAINEN, M., ROSSETTI, A. O., GOSSERIES, O. & CHATELLE, C. 2020. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*, 27, 741-756.
- KOTCHOUBEY, B., LANG, S., MEZGER, G., SCHMALOHR, D., SCHNECK, M., SEMMLER, A., BOSTANOV, V. & BIRBAUMER, N. 2005. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol*, 116, 2441-53.
- KRETSCHMER, E. 1940. Das apallische Syndrom. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 169, 576-579.
- LANG, G. K. & LANG, G. E. 2015. 14.1 Anatomie und Physiologie. *Augenheilkunde essentials*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- LAUREYS, S., CELESIA, G. G., COHADON, F., LAVRIJSEN, J., LEÓN-CARRIÓN, J., SANNITA, W. G., SAZBON, L., SCHMUTZHARD, E., VON WILD, K. R., ZEMAN, A. & DOLCE, G.

2010. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*, 8, 68.
- LAUREYS, S., PELLAS, F., VAN EECKHOUT, P., GHORBEL, S., SCHNAKERS, C., PERRIN, F., BERRÉ, J., FAYMONVILLE, M. E., PANTKE, K. H., DAMAS, F., LAMY, M., MOONEN, G. & GOLDMAN, S. 2005. The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res*, 150, 495-511.
- LAVRIJSEN, J. C. M., VAN DEN BOSCH, J. S. G., KOOPMANS, R. T. C. M. & VAN WEEL, C. 2005. Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76, 1420 - 1424.
- LI, L., KANG, X. G., QI, S., XU, X. X., XIONG, L. Z., ZHAO, G., YIN, H. & JIANG, W. 2015. Brain response to thermal stimulation predicts outcome of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*, 126, 1539-47.
- LIU, Y., KANG, X. G., GAO, Q., LIU, Y., SONG, C. G., SHI, X. J., WU, J. N. & JIANG, W. 2023. Long-Term Outcomes among Patients with Prolonged Disorders of Consciousness. *Brain Sci*, 13.
- LUAUTÉ, J., MAUCORT-BOULCH, D., TELL, L., QUELARD, F., SARRAF, T., IWAZ, J., BOISSON, D. & FISCHER, C. 2010. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*, 75, 246-52.
- MAEDER, P. P., MEULI, R. A., ADRIANI, M., BELLMANN, A., FORNARI, E., THIRAN, J. P., PITTET, A. & CLARKE, S. 2001. Distinct pathways involved in sound recognition and localization: a human fMRI study. *Neuroimage*, 14, 802-16.
- MAGLIACANO, A., DE BELLIS, F., PANICO, F., SAGLIANO, L., TROJANO, L., SANDRONI, C. & ESTRANEO, A. 2023. Long-term clinical evolution of patients with prolonged disorders of consciousness due to severe anoxic brain injury: A meta-analytic study. *Eur J Neurol*, 30, 3913-3927.
- MAURER-KARATTUP, P., GIACINO, J. T., LUTHER, M. & EIFERT, B. 2010. Diagnostik von Bewusstseinsstörungen anhand der deutschsprachigen Coma Recovery-Scale Revised (CRS-R). *Neurol Rehabil*, 16(5), 232-246.
- MEDICINE, A. C. O. R. 1995. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. American Congress of Rehabilitation Medicine. *Arch Phys Med Rehabil*, 76, 205-9.
- MERTEL, I., PAVLOV, Y. G., BARNER, C., MÜLLER, F., DIEKELMANN, S. & KOTCHOUBEY, B. 2020. Sleep in disorders of consciousness: behavioral and polysomnographic recording. *BMC Med*, 18, 350.
- MONTORI, V. M., SWIONTKOWSKI, M. F. & COOK, D. J. 2003. Methodologic issues in systematic reviews and meta-analyses. *Clin Orthop Relat Res*, 43-54.
- MOON, R. E. & LONG, R. J. 2002. Drowning and near-drowning. *Emerg Med (Fremantle)*, 14, 377-86.
- MOSENTHAL, A. C., LAVERY, R. F., ADDIS, M., KAUL, S., ROSS, S., MARBURGER, R., DEITCH, E. A. & LIVINGSTON, D. H. 2002. Isolated traumatic brain injury: age is an independent predictor of mortality and early outcome. *J Trauma*, 52, 907-11.
- MOSER, A., FREYBERGER, H. J., BRÜCKMANN, H. & KÖMPF, D. 1995. Akinetischer Mutismus bei dekompensiertem triventrikulären Hydrozephalus. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63, 248-251.
- MULTI-SOCIETY TASK FORCE ON PVS 1994. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med*, 330, 1499-508.

- NEKRASOVA, J., KANARSKII, M., BORISOV, I., PRADHAN, P., ROSHKA, S., MUSATOV, D., REDKIN, I. & PETROVA, M. V. 2022. Two-year outcomes of patients with prolonged disorders of consciousness: a prospective cohort study in Russian Federation. *Ann Palliat Med*, 11, 3160-3170.
- NEKRASOVA, J., KANARSKII, M., BORISOV, I., PRADHAN, P., SHUNENKOV, D., VOROBIEV, A., SMIRNOVA, M., PASKO, V., PETROVA, M. V., LUGININA, E. & PRYANIKOV, I. 2021. One-Year Demographical and Clinical Indices of Patients with Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sci*, 11.
- PASCARELLA, A., FIORENZA, S., MASOTTA, O., TIBOLLO, V., VELLA, D., NARDONE, A. M., ROSSI, M., VOLANTI, P., MADONIA, F., CSTRONOVO, G., DE CICCO, D., GUARNASCHELLI, C., ACHILLI, M. P., CHIAPPARINO, C., ANGELILLO, M. T., TOMMASI, M. A., PISANO, F., GRIONI, G., VEZZADINI, G., FERRIERO, G., SALVADERI, S., BELLAZZI, R. & ESTRANEO, A. 2018. Multicentre registry of brain-injured patients with disorder of consciousness: rationale and preliminary data. *Funct Neurol*, 33, 19-30.
- PAVLOV, Y. G., GAIS, S., MÜLLER, F., SCHÖNAUER, M., SCHÄPERS, B., BORN, J. & KOTCHOUBEY, B. 2017. Night sleep in patients with vegetative state. *J Sleep Res*, 26, 629-640.
- PAVLOV, Y. G., SPIEGELSBERGER, F. & KOTCHOUBEY, B. 2024. Predicting outcome in disorders of consciousness: A mega-analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2024 Jun;11(6):1465-1477. doi: 10.1002/acn3.52061. Epub 2024 Apr 9.
- PISTARINI, C., LISPI, L., CECCOLINI, C., SACCO, S., CERONE, D., GIGLI, G. L. & CAROLEI, A. 2010. Burden of the vegetative state in Italy. *Brain Inj*, 24, 120-121.
- RESSING, M., BLETTNER, M. & KLUG, S. J. 2009. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. *Dtsch Arztebl International*, 106, 456-63.
- ROHAUT, B. 2017. *The Glasgow Outcome Scale Extended (GOS-E)* [Online]. Available: [https://brohaut.github.io/2017/Post\\_GOS-E/](https://brohaut.github.io/2017/Post_GOS-E/) [Accessed 2020/10/02].
- SEPTIEN, S. & RUBIN, M. A. 2018. Disorders of Consciousness: Ethical Issues of Diagnosis, Treatment, and Prognostication. *Semin Neurol*, 38, 548-554.
- STEPAN, C., HAIDINGER, G. & BINDER, H. 2004. Prevalence of persistent vegetative state/apallic syndrome in Vienna. *Eur J Neurol*, 11, 461-6.
- STEPAN, C., ZAUNBAUER, L., HAIDINGER, G. & BINDER, H. 2006. Prevalence of apallic syndrome (vegetative state) in Vienna—comparison with results found in 2001. *Neurol Rehabil*, 12, 320-323.
- STEPPACHER, I., KAPS, M. & KISSLER, J. 2014. Will time heal? A long-term follow-up of severe disorders of consciousness. *Ann Clin Transl Neurol*, 1, 401-8.
- TAWFIK, G. M., SURYA DILA, K. A., FADLELMOLA MOHAMED, M. Y., NGOC HIEN TAM, D., KIEN, N., AHMED, A. & NGUYEN, H. 2019. A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. *Tropical Medicine and Health*, 47, 46.
- VAN ERP, W. S., LAVRIJSEN, J. C., VAN DE LAAR, F. A., VOS, P. E., LAUREYS, S. & KOOPMANS, R. T. 2014. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies. *Eur J Neurol*, 21, 1361-8.
- XIONG, Q., LE, K., WANG, Y., TANG, Y., DONG, X., ZHONG, Y., ZHOU, Y. & FENG, Z. 2022. A prediction model of clinical outcomes in prolonged disorders of consciousness: A prospective cohort study. *Front Neurosci*, 16, 1076259.

ZWIENER, I., BLETTNER, M. & HOMMEL, G. 2011. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 108, 163-9.

## **7 Anhang**

Im Anhang befindet sich eine Übersichtstabelle der verwendeten Artikel und der entsprechend extrahierten Patientendaten, sowie eine Überblick über die Anzahl der Patienten in den Beobachtungszeiträumen <1 Jahr, 1-5 Jahre und >5. Des Weiteren die Hauptanalyse der multivariablen Cox Regressionsmodelle ohne und mit Clusterbildung, sowie die zusätzlich angefertigte univariable Regression ohne und mit Clusterbildung. Ebenfalls aufgeführt ist das univariable Modell der auditiven CRS-R Funktionsskala.

Tabelle 8: Übersicht aller verwendeten Studien

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Xie et al., 2018	A gaze-independent audiovisual brain-computer Interface for detecting awareness of patients with disorders of consciousness.	China	UWS = 5  MCS = 3	22 - 55	M = 7  F = 1	TBI = 4  anoxic = 3 vascular = 1	30 - 540	30	UWS stable = 3  UWS to MCS = 2 MCS stable = 1 MCS to conscious = 2 UWS stable = 2
Wu et al., 2018	Effect of Acoustic Stimuli in Patients with Disorders of Consciousness: A Quantitative Electroencephalography Study.	China	UWS = 7  MCS = 6	19 - 70	M = 11  F = 3	TBI = 8  anoxic = 4 vascular = 1	51 - 360	365	UWS to conscious = 5 MCS stable = 3 MCS to conscious = 3 UWS stable = 1
Formisano et al., 2019	Language-Related Brain Potentials in Patients With Disorders of Consciousness: A Follow-up Study to Detect "Covert" Language Disorders.	Italy	UWS = 7  MCS = 8	25 - 73	M = 10  F = 5	TBI = 7  anoxic = 1 vascular = 7	66 - 189	365	UWS to MCS = 4 UWS to conscious = 2 MCS stable = 2 MCS to conscious = 6

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Ammermann et al., 2007	MRI Brain Lesion Patterns in Patients in Anoxia-Induced Vegetative State.	Germany	UWS = 10	37 - 73	M = 6 F = 4	anoxic = 10	16 - 730	1 - 2903	UWS stable = 5  UWS to MCS = 3 UWS to conscious = 2 UWS stable = 11
Bagnato et al., 2010	MRI Brain Lesion Patterns in Patients in Anoxia-Induced Vegetative State.	Italy	UWS = 16  MCS = 25	14 - 81	M = 26 F = 15	TBI = 18  non TBI = 23	14 - 90	90	UWS to MCS = 6 UWS to conscious = 8 MCS stable = 4 MCS to conscious = 12 UWS stable = 49
Song et al., 2018	Prognostication of Chronic Disorders of Consciousness Using Brain Functional Networks and Clinical Characteristics.	China	UWS = 82  MCS = 27	15 - 78	M = 66 F = 43	TBI = 35  anoxic = 47 vascular = 27	30 - 2310	360 - 11650	UWS to MCS = 28 UWS to conscious = 5 MCS stable = 18 MCS to conscious = 9 UWS stable = 4
Oknina et al., 2020	The Use of Event-Related Potentials for Predicting the Degree of Mental Recovery in Patients with Severe Brain Injury – A Prospective Study.	Russia	UWS = 6  MCS = 3	13 - 44	M = 8 F = 1	TBI = 9	14 - 45	1420 - 5373	UWS to MCS = 1 UWS to conscious = 1 MCS stable = 1

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Stoica et al., 2020	Clinical-imagistic and rehabilitation features in a young patient traumatized by road accident- with vegetative state and evolution towards a state of minimum consciousness at 6 months after the accident.	Romania	UWS = 1	33	M = 1	TBI = 1	65	174	MCS to conscious = 2 UWS to MCS = 1
Pan et al., 2020	Prognosis for patients with cognitive motor dissociation identified by brain-computer interface.	China	UWS = 45	15 - 70	M = 51	TBI = 41	30 - 600	90	UWS stable = 25
Li et al., 2020	Chronic disorders of consciousness: A case report with longitudinal evaluation of disease progression using 7 T magnetic resonance imaging.	China	UWS = 1	52	M = 1	TBI = 1	52	300	MCS- = 33 UWS to MCS = 20 MCS stable = 33 UWS to MCS = 1
Lee et al., 2020	Neurobehavioral recovery in patients who emerged from prolonged disorder of consciousness: A retrospective study.	Korea	UWS = 21	14,5 - 84,5	M = 29	TBI = 26	35 - 1113	64 - 1197	UWS stable = 11
			MCS = 24		F = 16	non TBI = 19			UWS to MCS = 7 UWS to conscious = 4 MCS stable = 4

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Jöhr et al., 2020	Recovery in cognitive motor dissociation after severe brain injury: A cohort study.	Switzerland	UWS = 42 MCS = 34	17 - 78	M = 45 F = 31	TBI = 32 non TBI = 8 anoxic = 7 vascular = 29	14 - 1104	7 - 77	MCS to conscious = 17 UWS stable = 13 UWS to MCS = 14 UWS to conscious = 17 MCS stable = 11 MCS to conscious = 21 MCS to conscious = 1
Jang et al., 2020	Recovery of an injured ascending reticular activating system with recovery from a minimally conscious state to normal consciousness in a stroke patient: A diffusion tensor tractography study.	Korea	MCS = 1	33	M = 1	vascular = 1	150	90	MCS to conscious = 1
Bareham et al., 2020	Bedside EEG Predicts Longitudinal Behavioural Changes in Disorders of Consciousness.	England	UWS = 14 MCS = 22	19 - 75	M = 20 F = 16	TBI = 18 non TBI = 18	248 - 12881	76 - 140	UWS stable = 6 UWS to MCS = 8 UWS to conscious = 1 MCS stable = 18 MCS to conscious = 3 UWS stable = 11
Wang et al., 2019	Detecting Brain Activity Following a Verbal Command in Patients With Disorders of Consciousness.	China	UWS = 21 MCS = 8	8 - 63	M = 23 F = 6	TBI = 16 non TBI = 6 anoxic = 7	30 - 4800	90 - 180	UWS stable = 11 UWS to MCS = 9 UWS to conscious = 1

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Pascarella et al., 2016	Long-term outcome of patients with disorders of consciousness with and without epileptiform activity and seizures: A prospective single centre cohort study.	Italy	UWS = 45  MCS = 17	8 - 81	M = 37  F = 25	TBI = 17  anoxic = 20 vascular = 25	15 -90	810 - 900	MCS stable = 5 MCS to conscious = 3 UWS stable = 16  UWS to MCS = 19 UWS to conscious = 10 MCS stable = 8 MCS to conscious = 9 UWS stable = 27
Estraneo et al., 2019	Demographical and clinical indices for long-term evolution of patients in vegetative or in minimally conscious state.	Italy	UWS = 58  MCS = 32	14 - 82	M = 52  F = 38	TBI = 25  anoxic = 28 vascular = 37	30 -90	990 - 1050	UWS to MCS = 20 UWS to conscious = 11 MCS stable = 8 MCS to conscious = 24 UWS stable = 27
Estraneo et al., 2018	Do Medical Complications Impact Long-Term Outcomes in Prolonged Disorders of Consciousness?	Italy	UWS = 56  MCS = 31	8 - 82	M = 49  F = 38	TBI = 22  anoxic = 28 vascular = 37	15 -90	150 - 1080	UWS to MCS = 19 UWS to conscious = 10 MCS stable = 8 MCS to conscious = 23

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Estraeno et al., 2020	Multicenter prospective study on predictors of short-term outcome in disorders of consciousness.	Europe, North, America, Asia	UWS = 59	18 - 82	M = 90	TBI = 47	30 - 90	90 - 150	UWS stable = 36
			MCS = 63		F = 32	anoxic = 30 vascular = 45			UWS to MCS = 20 UWS to conscious = 7 MCS stable = 19 MCS to conscious = 40
Arzi et al., 2020	Olfactory sniffing signals consciousness in unresponsive patients with brain injuries.	Israel	UWS = 18	18 - 75	M = 29	TBI = 25	30 - 300	60 - 1200	UWS stable = 8
			MCS = 17		F = 6	non TBI = 1 anoxic = 4 vascular = 5			UWS to MCS = 11 MCS stable = 16
Billeri et al., 2019	Looking toward predicting functional recovery in disorders of consciousness: Can sensorimotor integration help us?	Italy	UWS = 19	31 - 73	M = 16	TBI = 19	90 - 630	540	UWS stable = 12
			MCS = 18		F = 21	anoxic = 10 vascular = 8			UWS to MCS = 5 UWS to conscious = 2 MCS stable = 9 MCS to conscious = 9
Bai et al., 2019	Electroencephalography quadratic phase self-coupling correlates with consciousness states and restoration in patients with disorders of consciousness.	China	UWS = 1	42 - 64	M = 3	TBI = 1	45 - 240	90	UWS to MCS = 1
			MCS = 6		F = 4	anoxic = 1			MCS stable = 5

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Zhang et al., 2018	Functional Connectivity of Anterior Insula Predicts Recovery of Patients With Disorders of Consciousness.	China	UWS = 7	13 - 53	M = NA	vascular = 5 TBI = 7	28 - 102	26 - 358	MCS to conscious = 1 UWS stable = 4
			MCS = 2		F = NA	anoxic = 2			UWS to MCS = 1 UWS to conscious = 2 MCS to conscious = 2 UWS to MCS = 9
Yelden et al., 2018	Late recovery of awareness in prolonged disorders of consciousness -a cross-sectional cohort study.	England	UWS = 9	21 - 70	M = 4	TBI = 2	210 - 1140	730 - 3650	UWS to MCS = 9
			MCS = 2		F = 7	non TBI = 1 anoxic = 3 vascular = 5			MCS stable = 1 MCS to conscious = 1
Xiao et al., 2018	Assessment of Visual Pursuit in Patients With Disorders of Consciousness Based on a Brain-Computer Interface.	China	UWS = 6	21 - 77	M = NA	TBI = 7	30 - 180	60	UWS stable = 2
			MCS = 6		F = NA	non TBI = 5			UWS to MCS = 3 UWS to conscious = 1 MCS stable = 4 MCS to conscious = 2 UWS stable = 7
Spataro et al., 2018	Preserved somatosensory discrimination predicts consciousness recovery in unresponsive wakefulness syndrome.	Italy	UWS = 10	19 - 85	M = 8	TBI = 2	35 - 360	180	UWS stable = 7
					F = 2	non TBI = 1 anoxic = 4			UWS to MCS = 2 UWS to conscious = 1

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Hermann et al., 2018	Unexpected good outcome in severe cerebral fat embolism syndrome.	France	UWS = 1	26	M = 1	vascular = 3 vascular = 1	33	39	UWS to conscious = 1
Faugeras et al., 2018	Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state.	France	UWS = 5  MCS = 17	16 - 61	M = 12  F = 10	TBI = 11  non TBI = 8 anoxic = 2 vascular = 1	16 - 62	196 - 885	UWS stable = 1  UWS to MCS = 3 UWS to conscious = 1 MCS stable = 4 MCS to conscious = 13 UWS stable = 7
da Conceição Teixeira et al., 2018	Can behavioural observations made during the SMART assessment detect the potential for later emergence from vegetative state?	England	UWS = 14	19 - 56	M = NA	TBI = 8	60 - 540	273	UWS to MCS = 7 UWS stable = 13
Cui et al., 2018	Subdivisions of the posteromedial cortex in disorders of consciousness.	China	UWS = 21  MCS = 12	22 - 69	F = NA M = 16  F = 17	anoxic = 6 TBI = 13  anoxic = 10 vascular = 10	20 - 2310	360 - 1530	UWS to MCS = 7 UWS stable = 13  UWS to MCS = 6 UWS to conscious = 2 MCS stable = 4 MCS to conscious = 8

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Bagnato et al., 2018	Pain assessment with the revised nociception coma scale and outcomes of patients with unresponsive wakefulness syndrome: Results from a pilot study.	Italy	UWS = 20	17 - 63	M = 15	TBI = 11	17 - 99	180	UWS stable = 10
					F = 5	non TBI = 2 anoxic = 6 vascular = 1			UWS to MCS = 5 UWS to conscious = 5
Zou et al., 2017	Longitudinal recovery of local neuronal activity and consciousness level in acquired brain injury.	China	UWS = 3	18 - 51	M = 9	TBI = 10	15 - 344	46 - 482	UWS stable = 1
			MCS = 9		F = 3	non TBI = 1 vascular = 1			UWS to conscious = 2 MCS stable = 2 MCS to conscious = 7
Zhang et al., 2017	Coherence in P300 as a predictor for the recovery from disorders of consciousness.	China	UWS = 9	16 - 80	M = 11	TBI = 8	48 - 630	60 - 180	UWS stable = 6
			MCS = 7		F = 5	anoxic = 2 vascular = 6			UWS to MCS = 2 UWS to conscious = 1 MCS stable = 2 MCS to conscious = 5
Wang et al., 2017	Assessment of mismatch negativity and P300 response in patients with disorders of consciousness.	China	UWS = 6	26 - 60	M = 8	TBI = 2	150 - 480	180	UWS stable = 3
			MCS = 5		F = 3	non Tbi = 6 anoxic = 2 vascular = 1			UWS to MCS = 2 UWS to conscious = 1 MCS stable = 4

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Tan et al., 2017	Spontaneous Recovery from Unresponsive Wakefulness Syndrome to a Minimally Conscious State: Early Structural Changes Revealed by 7-T Magnetic Resonance Imaging.	China	UWS = 1	23	M = 1	TBI = 1	45	105	MCS to conscious = 1 UWS to MCS = 1
Pan et al., 2017	Prediction of consciousness recovery in patients with disorder of consciousness using Brain-computer Interface.	China	UWS = 34  MCS = 17	15 - 61	M = 35  F = 16	TBI = 21  non TBI = 30	30 - 540	90	UWS stable = 15  UWS to MCS = 19 UWS to conscious = 1 MCS stable = 12 MCS to conscious = 5 UWS stable = 1
Kondziella et al., 2017	Functional MRI for Assessment of the Default Mode Network in Acute Brain Injury.	Copenhagen	UWS = 1  MCS = 2	14 - 71	M = 2	non TBI = 2	15 - 25	90	UWS stable = 1  MCS to conscious = 2
Hauger et al., 2017	Cognitive Event-Related Potentials during the Sub-Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury and Their Relationship to Outcome.	Norway	UWS = 2  MCS = 5	19 - 57	M = 4  F = 3	vascular = 1 TBI = 7  TBI = 1	14 - 30	150 - 166	UWS to conscious = 2  MCS to conscious = 5

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Golkowski et al., 2017	Simultaneous EEG-PET-fMRI measurements in disorders of consciousness: An exploratory study on diagnosis and prognosis.	Germany	UWS = 5	35 - 67	M = 4	anoxic = 1	21 - 872	2 - 1279	UWS stable = 1
			MCS = 2		F = 3	vascular = 1			UWS to MCS = 2 UWS to conscious = 2 MCS stable = 1 MCS to conscious = 1 UWS stable = 4
Chillura et al., 2017	The value of midbrain morphology in predicting prognosis in chronic disorders of consciousness: A preliminary ultrasound study.	Italy	UWS = 4	20 - 67	M = 3	TBI = 3	180 - 530	180	UWS stable = 4
			MCS = 4		F = 5	vascular = 5			MCS stable = 3 MCS to conscious = 1 UWS stable = 5
Chennu et al., 2017	Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness.	Belgium	UWS = 10	19 - 72	M = NA	TBI = 22	33 - 6950	365	UWS stable = 5
			MCS = 26		F = NA	non TBI = 14			UWS to conscious = 5 MCS stable = 3 MCS to conscious = 23

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Bagnato et al., 2017	Longitudinal Assessment of Clinical Signs of Recovery in Patients with Unresponsive Wakefulness Syndrome after Traumatic or Nontraumatic Brain Injury.	Italy	UWS = 20	19 - 65	M = 14	TBI = 13	17 - 112	30 - 180	UWS to MCS = 19
					F = 6	non TBI = 2 anoxic = 3 vascular = 2			UWS to conscious = 1
Bagnato et al., 2017	Changes in Standard Electroencephalograms Parallel Consciousness Improvements in Patients With Unresponsive Wakefulness Syndrome.	Italy	UWS = 13	18 - 60	M = 9	TBI = 5	17 - 176	180	UWS stable = 12
					F = 4	non TBI = 1 anoxic = 6 vascular = 1			UWS to MCS = 1
Abe et al., 2017	Predictors of Recovery from Traumatic Brain Injury-Induced Prolonged Consciousness Disorder.	Japan	UWS = 12	23 - 86	M = 6	vascular = 12	126 - 798	365	UWS stable = 10
Steppacher et al., 2016	Against the odds: A case study of recovery from coma after devastating prognosis.	Germany	UWS = 1	18	F = 6 M = 1	TBI = 1	240	30	UWS to conscious = 2 UWS to conscious = 1

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Schorr et al., 2016	Coherence in resting-state EEG as a predictor for the recovery from unresponsive wakefulness syndrome.	Germany	UWS = 57	17 - 76	M = 35	TBI = 16	25 - 5316	365	UWS stable = 44  UWS to MCS = 13
Jang et al., 2016	Recovery of consciousness and an injured ascending reticular activating system in a patient who survived cardiac arrest: A case report.	Korea	UWS = 1	59	M = 1	non TBI = 1 anoxic = 29 vascular = 11 vascular = 1	120	280	UWS to conscious = 1
Fingelkurts et al., 2016	Long-Term (Six Years) Clinical Outcome Discrimination of Patients in the Vegetative State.	Italy	UWS = 3	19 - 55	M = 3	TBI = 3	30 - 48	2142 - 2160	UWS stable = 1  UWS to MCS = 1 UWS to conscious = 1 UWS stable = 5
Eilander et al., 2016	Ten-to-twelve years after specialized neurorehabilitation of young patients with severe disorders of consciousness: A follow-up study	Netherlands	UWS = 28  MCS = 14	1,6 - 25,6	M = 26  F = 15 NA = 1	TBI = 29  non TBI = 13	23 - 1551	26 - 1590	UWS to MCS = 6 UWS to conscious = 16 MCS stable = 2 MCS to conscious = 13

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
De Tanti et al., 2016	Recovery of consciousness after 7 years in vegetative state of non-traumatic origin: A single case study.	Italy	UWS = 1	15	F = 1	vascular = 1	1770	78	UWS to conscious = 1
Arnaldi et al., 2016	The prognostic value of sleep patterns in disorders of consciousness in the sub-acute phase.	Italy	UWS = 14 MCS = 4	18 - 78	M = 11 F = 7	TBI = 10 anoxic = 5 vascular = 3	30 - 330	90 - 990	UWS stable = 7 UWS to MCS = 5 UWS to conscious = 2 MCS stable = 2 MCS to conscious = 2 UWS stable = 12
Wu et al., 2015	Intrinsic Functional Connectivity Patterns Predict Consciousness Level and Recovery Outcome in Acquired Brain Injury.	China	UWS = 18 MCS = 27	11 - 63	M = 35 F = 10	TBI = 42 vascular = 3	15 - 344	90	UWS stable = 12 UWS to conscious = 6 MCS stable = 6 MCS to conscious = 21 UWS to MCS = 1
Wang et al., 2015	Assessing consciousness with auditory event-related potential during coma recovery: A case study.	China	UWS = 1	42	M = 1	vascular = 1	282	63	UWS to MCS = 1
Wang et al., 2015	Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state.	China	UWS = 39	1 - 73	M = 50	TBI = 42	30 - 1890	30 - 180	UWS stable = 24

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
and Di et al., 2007	Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states.	China	MCS = 25		F = 14	non TBI = 1  anoxic = 12 vascular = 9			UWS to MCS = 14  UWS to conscious = 2 MCS stable = 16 MCS to conscious = 8 UWS stable = 5
Rohaut et al., 2015	Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness.	France	UWS = 8  MCS = 10	18 - 64	M = 11  F = 7	TBI = 5  non TBI = 3 anoxic = 3 vascular = 7	17 - 1583	180	UWS to conscious = 8 UWS stable = 5  UWS to MCS = 2 UWS to conscious = 1 MCS stable = 4 MCS to conscious = 6 UWS stable = 28
Qin et al., 2015	How are different neural networks related to consciousness?	China	UWS = 51  MCS = 25	8 - 78	M = 60  F = 16	TBI = 58  anoxic = 1 vascular = 17	14 - 803	90	UWS to conscious = 23 MCS stable = 1 MCS to conscious = 24 UWS stable = 4
Qin et al., 2015	GABAA receptor deficits predict recovery in patients with disorders of consciousness: A preliminary multimodal [(11) C]Flumazenil PET and fMRI study.	China	UWS = 6  MCS = 5	23 - 61	M = 8  F = 3	TBI = 10  vascular = 1	36 - 233	90	UWS to conscious = 2 MCS stable = 3 MCS to conscious = 2

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Li et al., 2015	Connecting the P300 to the diagnosis and prognosis of unconscious patients.	China	UWS = 6 MCS = 5	16 - 80	M = 6 F = 5	TBI = 7 anoxic = 2 vascular = 2	48 - 630	10 - 450	UWS stable = 5 UWS to conscious = 1 MCS stable = 1 MCS to conscious = 4
Li et al., 2015	Brain response to thermal stimulation predicts outcome of patients with chronic disorders of consciousness.	China	UWS = 9 MCS = 8	17 - 70	M = 13 F = 4	TBI = 5 non TBI = 7 anoxic = 3 vascular = 2	21 - 60	365	UWS stable = 7 UWS to MCS = 1 UWS to conscious = 3 MCS stable = 2 MCS to conscious = 5
Castro et al., 2015	Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness.	France	UWS = 4 MCS = 5	18 - 64	M = 6 F = 3	TBI = 6 non TBI = 1 anoxic = 2	20 - 1095	180	UWS to MCS = 2 UWS to conscious = 2 MCS stable = 2 MCS to conscious = 3
Wijnen et al., 2014	Repeated measurements of the auditory oddball paradigm is related to recovery from the vegetative state.	Netherlands	UWS = 11	8 - 25	M = 8 F = 3	TBI = 9 non TBI = 1	35 - 248	45 - 1095	UWS stable = 2 UWS to MCS = 1 UWS to conscious = 8
Stepbacher et al., 2014	Will time heal? A long-term follow-up of severe disorders of consciousness.	Germany	UWS = 26	17 - 75	M = 30	TBI = 22	15 - 450	730 - 6205	UWS stable = 17

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
			MCS = 18		F = 14	non Tbi = 6 anoxic = 16			UWS to conscious = 9 MCS stable = 6 MCS to conscious = 12 UWS stable = 1
Schorl et al., 2014	Median-evoked somatosensory potentials in severe brain injury: Does initial loss of cortical potentials exclude recovery?	Germany	UWS = 8	20 - 52	M = 6	TBI = 4	16 - 66	44 - 337	
					F = 2	non TBI = 1 anoxic = 1 vascular = 2			UWS to MCS = 2 UWS to conscious = 5
Løvstad et al., 2014	Clinical and neuropsychological long-term outcomes after late recovery of responsiveness: A case series.	Norway	UWS = 4	19 - 60	M = 5	TBI = 6	90	275	UWS stable = 1
			MCS = 2		F = 1				UWS to MCS = 3 MCS to conscious = 2 MCS stable = 5
Estraneo et al., 2014	Clinical and neuropsychological long-term outcomes after late recovery of responsiveness: A case series.	Italy	MCS = 11	12 - 45	M = 9	TBI = 4	330 - 660	60 - 2130	
					F = 2	anoxic = 6 vascular = 1			MCS to conscious = 6
Vogel et al., 2013	Can mental imagery functional magnetic resonance imaging predict recovery in patients with disorders of consciousness?	Germany	UWS = 10	17 - 72	M = NA	TBI = 6	38 - 182	10 - 404	UWS stable = 5

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
			MCS = 12		F = NA	anoxic = 10 vascular = 6			UWS to MCS = 4 UWS to conscious = 1 MCS stable = 5 MCS to conscious = 7 UWS to MCS = 4
Risetti et al., 2013	On ERPs detection in disorders of consciousness rehabilitation.	Italy	UWS= 54	20 - 50	M = 1	TBI = 3	120 - 360	15 - 120	
Lee et al., 2013	How do you know when your patient is „waking up“: Coma recovery assessment in a complex continuing care setting.	Canada	UWS = 1	19	F = 3 F = 1	anoxic = 1 TBI = 1	60	60	UWS to conscious = 1
Fingelkurts et al., 2013	Prognostic value of resting-state electroencephalography structure in disentangling vegetative and minimally conscious states: A preliminary study.	Italy	UWS = 14	14 - 79	M = 13	TBI = 6	30 - 92	88 - 150	UWS stable = 10
Edlow et al., 2013	Unexpected recovery of function after severe traumatic brain injury: The limits of early neuroimaging-based outcome prediction.	USA	UWS = 1	19	F = 1 M = 1	anoxic = 2 vascular = 6 TBI = 1	44	154	UWS to MCS = 4 UWS to conscious = 1

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Weiss et al., 2012	Can fast-component of nystagmus on caloric vestibulo-ocular responses predict emergence from vegetative state in ICU?	France	UWS = 4	15 - 66	M = 2	non TBI = 1	17 - 21	17 - 211	UWS to MCS = 1
					F = 2	anoxic = 2 vascular = 1			UWS to conscious = 3
Kim et al., 2012	A Learning Set Up for Detecting Minimally Conscious State (MCS).	Korea	UWS = 1	65	F = 1	vascular = 1	60	300	UWS to MCS = 1
Bagnato et al., 2012	Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism does not influence recovery from a post-traumatic vegetative state: A blinded retrospective multi-centric study.	Italy	UWS = 53	15 - 55	M = 45	TBI = 53	30 - 180	60 - 180	UWS stable = 11
					F = 8				UWS to MCS = 18 UWS to conscious = 24 UWS stable = 37
Bagnato et al., 2013	A range of antiepileptic drugs do not affect the recovery of consciousness in vegetative and minimally conscious states.	Italy	UWS = 60	14 - 81	M = 65	TBI = 44	14 - 109	90	UWS stable = 37
			MCS = 42		F = 37	anoxic = 23 vascular = 35			UWS to MCS = 17 UWS to conscious = 9 MCS stable = 10 MCS to conscious = 29

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Amico et al., 2013	Immune endocrinological evaluation in patients with severe vascular acquired brain injuries: Therapeutical approaches.	Italy	UWS = 2 MCS = 1	34 - 70	M = 3	non TBI = 1 anoxic = 1 vascular = 1	31 - 110	4 - 90	UWS stable = 2 MCS to conscious = 1
Logi et al., 2011	Predict recovery of consciousness in post-acute severe brain injury: The role of EEG reactivity.	Italy	UWS = 50	17 - 82	M = NA F = NA	TBI = 22 anoxic = 18 vascular = 18	21 - 167	150	UWS stable = 18 UWS to MCS = 10 UWS to conscious = 22 UWS to conscious = 1
Fernández-Espejo et al., 2010	Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state.	Spain	UWS = 1	48	M = 1	TBI = 1	90	210	UWS to conscious = 1
Bruno et al., 2010	Visual fixation in the vegetative state: An observational case series PET study.	Belgium	UWS = 4	26 - 62	M = 5	anoxic = 7	45 - 1095	365	UWS stable = 4
Colemann et al., 2010	Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness.	England	MCS = 3 UWS = 22 MCS = 16	17 - 68	F = 2 M = 25 F = 13	TBI = 23 non TBI = 15	60 - 3660	180	MCS stable = 3 UWS stable = 19 UWS to MCS = 3 MCS stable = 16

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Boccagni et al., 2011	Usefulness of standard EEG in predicting the outcome of patients with disorders of consciousness after anoxic coma.	Italy	UWS = 12 MCS = 1	15 - 68	M = 6 F = 7	anoxic = 13	19 - 92	90	UWS stable = 8 UWS to MCS = 2 UWS to conscious = 2 MCS to conscious = 1 UWS to stable = 30
Babiloni et al., 2009	Cortical sources of resting-state alpha rhythms are abnormal in persistent vegetative state patients.	Italy	UWS = 50	17 - 92	M = 34 F = 16	TBI = 19 non TBI = 13 vascular = 18	32 - 98	90	UWS to MCS = 8 UWS to conscious = 12 UWS stable = 22
Vanhaudenhuyse et al., 2008	Blink to visual threat does not herald consciousness in the vegetative state.	NA	UWS = 36	NA	M = NA F = NA	TBI = 17 non TBI = 3 anoxic = 11 vascular = 5	15 - 930	90 - 365	UWS to conscious = 14
Rousseau et al., 2008	A MRS-MRI-fMRI exploration of the brain. Impact of long-lasting persistent vegetative state.	France	UWS = 3	14 - 37	M = 1 F = 2	TBI = 2 vascular = 1	30 - 840	960 - 1825	UWS stable = 3
Qin et al., 2008	Mismatch negativity to the patient's own name in chronic disorders of consciousness.	China	UWS = 6 MCS = 2	13 - 60	M = 7 F = 1	TBI = 7 anoxic = 1	30 - 180	90	UWS stable = 3 UWS to MCS = 3

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Dewar et al., 2008	Behavioural and psychosocial outcome following vegetative and minimally conscious states: Long-term follow-up.	England	UWS = 5 MCS = 7	19 - 71	M = 10 F = 2	TBI = 7 anosci = 4 vascular = 1	180 - 3660	270 - 840	MCS stable = 2 UWS stable = 5 MCS stable = 7
Harrison et al., 2007	Independent living following a „Do Not Resuscitate“ order after subarachnoid haemorrhage.	NA	MCS = 1	45	F = 1	vascular = 1	23	39	MCS to conscious = 1
Wijnenn et al., 2006	Autonomic reactivity to sensory stimulation is related to consciousness level after severe traumatic brain injury.	Netherlands	UWS = 9 MCS = 6	17 - 26	M = 13 F = 2	TBI = 15	38 - 230	34 - 1247	UWS stable = 2 UWS to conscious = 7 MCS to conscious = 7 UWS to conscious = 1
Faran et al., 2006	Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials.	Germany	UWS = 1	28	M = 1	TBI = 1	90	510	UWS to conscious = 1
Avesani et al., 2006	The vegetative state: A report of two cases with a long-term follow-up.	Italy	UWS = 2	18 - 21	M = 1 F = 1	TBI = 2	360 - 1080	720	UWS to MCS = 1 UWS to conscious = 1

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Kotchoubey et al., 2005	Information processing in severe disorders of consciousness: Vegetative state and minimally conscious state.	Germany	UWS = 20 MCS = 23	15 - 72	M = 35 F = 8	TBI = 13 non TBI = 1 anoxic = 15 vascular = 14	30 - 3240	180	UWS stable = 14 UWS to MCS = 9 MCS stable = 10 MCS to conscious = 10 UWS to conscious = 1
Bekinschtein et al., 2005	Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery.	Argentina	UWS = 1	20	F = 1	TBI = 1	108	14	UWS to conscious = 1
Talar 2002	Rehabilitation outcome in a patient awakened from prolonged coma.	Poland	UWS = 1	28	M = 1	TBI = 1	80	14	UWS to conscious = 1
Glass et al., 1998	Mapping „cognitive“ event-related potentials in prolonged postcoma unawareness state.	Israel	UWS = 8	16 - 54	M = 6 F = 2	TBI = 8	42 - 670	60 - 688	UWS stable = 2 UWS to MCS = 3 UWS to conscious = 3 UWS stable = 4
Keren et al., 1994	Follow-up studies of somatosensory evoked potentials and auditory brainstem evoked potentials in patients with post-coma unawareness (PCU) of traumatic brain injury.	Israel	UWS = 10	17 - 61	M = NA F = NA	TBI = 10	38 - 335	30 - 423	UWS to conscious = 6

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Arts et al., 1988	Unexpected improvement after prolonged post-traumatic vegetative state.	Netherlands	UWS = 1	18	F = 1	TBI = 1	480	420	UWS to conscious = 1
Lange-Cosack et al., 1981	Possibilities and limitations of rehabilitation after traumatic apallic syndrome in children and adolescents.	Germany	UWS = 2	0,3 - 4,7	M = NA	TBI = 2	26 - 30	1990 - 3966	UWS stable = 2
Ashwal et al., 2002	The minimally conscious state in children.	USA	UWS = 1	14	F = NA F = 1	TBI = 1	42	678	UWS to MCS = 1
Falk 1990	Physical and intellectual recovery following prolonged hypoxic coma.	Israel	UWS = 1	60	M = 1	anoxic = 1	42	78	UWS to conscious = 1
Steinbock et al., 1989	Recovery from persistent vegetative state? The case of Carrie Coons.	USA	UWS = 1	86	F = 1	vascular = 1	30	136	UWS to conscious = 1
Sancisi et al., 2009	Late recovery from post-traumatic vegetative state.	Italy	UWS = 1	22	M = 1	TBI = 1	570	150	UWS to conscious = 1
Gosseries et al., 2011	Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state.	Belgium	UWS = 9  MCS = 15	21 - 81	M = 15  F = 9	TBI = 12  non TBI = 6 anoxic = 5 vascular = 1	14 - 1825	365	UWS stable = 4  UWS to conscious = 5 MCS stable = 1 MCS to conscious = 14

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Stender et al., 2014	Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: A clinical validation study.	Belgium	UWS = 15 MCS = 29	14 - 74	M = 27 F = 17	TBI = 22 non TBI = 22	15 - 8700	365	UWS stable = 6 UWS to conscious = 9 MCS stable = 4 MCS to conscious = 25 UWS to conscious = 1
Illman et al., 2018	Late-recovery from „permanent“ vegetative state in the context of severe traumatic brain injury: A case report exploring objective and subjective aspects of recovery and rehabilitation.	England	UWS = 1	26	M = 1	TBI = 1	450	180	UWS to conscious = 1
Pham et al., 2014	Emergence to the conscious state during inpatient rehabilitation after traumatic brain injury in children and young adults: A case series.	USA	UWS = 1 MCS = 12	1,6 - 19,9	M = 8 F = 5	TBI = 13	16 - 90	16 - 226	UWS stable = 1 MCS stable = 3 MCS to conscious = 9 UWS stable = 3
Formisano et al., 2005	Early clinical predictive factors during coma recovery.	Italy	UWS = 3 MSC = 13	23 - 62	M = 10 F = 4 NA = 2	TBI = 8 non TBI = 1 anoxic = 2 vascular = 4	38 - 798	60 - 420	MSC stable = 5 MCS to conscious = 8

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Carriere et al., 2020	Auditory localization should be considered as a sign of minimally conscious state based on multimodal findings.	Belgium	UWS = 10	18 - 78	M = 39	NA = 1 TBI = 33	30 - 9034	730	UWS stable = 7
			MCS = 49		F = 20	non TBI = 7 anoxic = 14 vascular = 5			UWS to conscious = 3 MCS stable = 9 MCS to conscious = 40
Hermann et al., 2021	Multimodal FDG-PET and EEG assessment improves diagnosis and prognostication of disorders of consciousness.	France	UWS = 19	16 - 70	M = 28	TBI = 18	31 - 2488	180	UWS stable = 18
			MCS = 29		F = 20	non TBI = 9 anoxic = 15 vascular = 6			MCS stable = 13 MSC to conscious = 17
Boltzmann et al., 2021	The influence of the CRS-R score on functional outcome in patients with severe brain injury receiving early rehabilitation.	Germany	UWS = 99	20 - 86	M = 119	TBI = 59	14 - 282	8 - 371	UWS stable = 50
			MSC = 106		F = 86	non TBI = 75 anosic = 28 vascular = 43			UWS to MCS = 25 UWS to conscious = 26 MSC stable = 22 MCS to conscious = 82
Hu et al., 2021	Can Music Influence Patients With Disorders of Consciousness? An Event-Related Potential Study.	China	UWS = 2	18 - 70	M = 8	TBI = 1	15 - 530	180	UWS stable = 2
			MSC = 12		F = 6	non TBI = 8			MSC stable = 5

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Jang et al., 2021	Long-term recovery from a minimally responsive state with recovery of an injured ascending reticular activating system: A case report.	Korea	MSC = 1	31	F = 1	vascular = 5 anoxic = 1	547	2373	MCS to conscious = 7 MSC to conscious = 1
Thibaut et al., 2021	Preservation of Brain Activity in Unresponsive Patients Identifies MCS Star.	Belgium	UWS = 13  MCS = 28	19 - 78	M = 23  F = 18	TBI = 18  non TBI = 3 anoxic = 14 vascular = 6	32 - 4786	365	UWS stable = 12  UWS to conscious = 1 MCS stable = 27 MCS to conscious = 1 UWS stable = 14
Yu et al., 2021	A multi-domain prognostic model of disorder of consciousness using resting-state fMRI and laboratory parameters.	China	UWS = 19  MCS = 32	13 - 77	M = 31  F = 20	TBI = 32  anoxic = 6 vascular = 13	18 - 264	365	UWS stable = 14  UWS to conscious = 5 MCS stable = 3 MCS to conscious = 29 UWS stable = 23
Perez et al., 2021	Auditory Event-Related “Global Effect” Predicts Recovery of Overt Consciousness.	France	UWS = 38  MCS = 70	13,8 - 78,6	M = 70  F = 38	TBI = 40  non TBI = 24 anoxic = 34 vascular = 10	16 - 2865	180	UWS stable = 23  UWS to MCS = 8 UWS to conscious = 10 MCS stable = 19 MCS to conscious = 48

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Gao et al., 2020	Persistent vegetative state after severe cerebral hemorrhage treated with amantadine A retrospective controlled study.	China	UWS = 12	42 - 66	M = 8	non TBI = 12	30 - 109	60 - 120	UWS stable = 6
Lei et al., 2022	Spatio-temporal analysis of EEG features during consciousness recovery in patients with disorders of consciousness.	China	UWS = 18	22 - 77	F = 4 M = 27	TBI = 22	29 - 45	1065	UWS to conscious = 6 UWS stable = 8
			MCS = 21		F = 12	non TBI = 15 anoxic = 2			UWS to MCS = 10 MCS stable = 12 MCS to conscious = 9
Xu et al., 2021	Neural Tracking of Sound Rhythms Correlates With Diagnosis, Severity, and Prognosis of Disorders of Consciousness.	China	UWS = 12	18 - 72	M = 23	TBI = 5	30 - 345	180	UWS stable = 4
			MCS = 14		F = 3	anoxic = 3 vascular = 18			UWS to MCS = 7 UWS to conscious = 1 MCS stable = 10 MCS to conscious = 4
Meiron et al., 2021	Neural reactivity parameters of awareness predetermine one-year survival in patients with disorders of consciousness.	Israel	UWS = 6	47 - 70	M = 7	TBI = 1	223 - 2699	365	UWS stable = 6
			MCS = 1			non TBI = 1 anoxic = 5			MCS stable = 1

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Bagnato et al., 2021	Somatosensory evoked potential amplitudes correlate with long-term consciousness recovery in patients with unresponsive wakefulness syndrome.	Italy	UWS = 40	17 - 67,3	M = 29	TBI = 21	30 - 180	91 - 185	UWS stable = 25
van Erp et al., 2019	Unexpected emergence from the vegetative state: Delayed discovery rather than late recovery of consciousness.	Netherlands	UWS = 4	27 - 64	M = 3	TBI = 1	35 - 1730	198 - 730	UWS to MCS = 9 UWS to conscious = 6 UWS to MCS = 3
Pignat et al., 2016	Outcome Prediction of Consciousness Disorders in the Acute Stage Based on a Complementary Motor Behavioural Tool.	Switzerland	UWS = 10 MCS = 1	18 - 76	M = NA F = 1	TBI = 4 non TBI = 1 anoxic = 1 vascular = 1	14 - 27	40 - 71	UWS stable = 1 UWS to MCS = 3 UWS to conscious = 6 MCS stable = 1 UWS to conscious = 1
Dhamapurka et al., 2016	The natural history of continuing improvement in an individual after a long period of impaired consciousness: The story of I.J.	England	UWS = 1	29	M = 1	TBI = 1	480	90	UWS to MCS = 3 UWS to conscious = 6 MCS stable = 1 UWS to conscious = 1

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Tamashiro et al., 2012	Early motor predictors of recovery in patients with severe traumatic brain injury.	Argentina	UWS = 7 MCS = 8	14 - 35	M = 11 F = 4	TBI = 15	25 - 114	37 - 302	UWS stable = 3  UWS to conscious = 4 MCS stable = 4 MCS to conscious = 4 UWS to MCS = 1
Pistoia et al., 2008	Mismatch of neurophysiological findings in partial recovery of consciousness: A case report.	Italy	UWS = 1	52	M = 1	anoxic = 1	30	30	UWS to MCS = 1
Liu et al., 2021	Outcome Prediction in Unresponsive Wakefulness Syndrome and Minimally Conscious State by Non-linear Dynamic Analysis of the EEG.	China	UWS = 97 MCS = 64	17 - 76	M = 115 F = 46	TBI = 72 vascular = 89	60 - 333	32 - 305	UWS stable = 72  UWS to MCS = 9 UWS to conscious = 13 MCS stable = 22 MCS to conscious = 42

Study	Titel	Country	Initial Diagnose (n)	Age (range, years)	Sex (n)	Etiology	Time since onset (days)	Follow up time (days)	Clinical Outcome (n)
Nekrasova et al., 2021	One-Year Demographical and Clinical Indices of Patients with Chronic Disorders of Consciousness.	Russia	UWS = 88  MCS = 52	18 - 86	M = 80  F = 60	TBI = 51  non TBI = 8 anoxic = 45 vascular = 36	15 - 664	40 - 1031	UWS stable = 72  UWS to MCS = 14 UWS to conscious = 2 MCS stable = 50 MCS to conscious = 2

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *MCS* Minimally Conscious State, *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom, *TBI* Traumatic Brain Injury

Tabelle 9: Anzahl der Patienten in den Beobachtungszeiträumen <1 Jahr, 1-5 Jahre und >5 Jahre (Pavlov et al., 2024)

	Time since onset at follow-up examination, years	n	% regained consciousness	Median age, years
<b>Sex</b>				
Male	<1	1,165	39.06	44.00
	1-5	763	34.08	44.00
	>5	101	34.65	35.00
Female	<1	532	31.58	50.00
	1-5	476	31.72	48.00
	>5	48	41.67	45.00
<b>Diagnosis</b>				
UWS	<1	1,149	23.06	46.00
	1-5	749	18.02	46.00
	>5	80	18.75	37.50
MCS	<1	678	60.62	46.00
	1-5	555	55.50	44.00
	>5	79	59.49	35.50
MCS-	<1	315	51.43	48.00
	1-5	323	57.28	47.00
	>5	34	44.12	43.00
MCS+	<1	84	64.29	43.72
	1-5	94	69.15	44.75
	>5	27	88.89	31.00
<b>Etiology</b>				
TBI	<1	866	45.84	37.00
	1-5	574	43.38	35.50
	>5	83	44.58	30.00
non-TBI	<1	960	28.96	52.00
	1-5	730	26.58	50.00
	>5	76	32.89	43.00
anoxic	<1	283	18.02	50.00
	1-5	308	15.26	45.00
	>5	44	18.18	43.50
vascular	<1	447	32.66	54.00
	1-5	262	35.11	55.00
	>5	9	33.33	45.00

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury

*Tabelle 10: Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Diagnose und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)*

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	3082	0.02	0.007	2.981	0.003	1.02	1.01	1.03
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.248	0.272	-0.911	0.362	0.78	0.46	1.33
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-0.8	0.253	-3.158	0.002	0.45	0.27	0.74
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.182	0.211	0.86	0.39	1.2	0.79	1.81
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	3082	0.007	0.003	2.935	0.003	1.01	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.116	0.119	-0.972	0.331	0.89	0.71	1.12
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-0.938	0.1	-9.375	<.001	0.39	0.32	0.48
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.603	0.105	5.767	<.001	1.83	1.49	2.24
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	3082	0.005	0.002	2.435	0.015	1	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.279	0.102	-2.735	0.006	0.76	0.62	0.92
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-1.032	0.088	-11.73	<.001	0.36	0.3	0.42
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.451	0.084	5.343	<.001	1.57	1.33	1.85

1825 days								
<b>Age</b>	3082	0.003	0.002	1.464	0.143	1	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.134	0.074	-1.812	0.07	0.87	0.76	1.01
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-1.1	0.074	-14.85	<.001	0.33	0.29	0.38
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.342	0.063	5.437	<.001	1.41	1.24	1.59
3650 days								
<b>Age</b>	3082	0.002	0.002	1.311	0.19	1	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.119	0.071	-1.671	0.095	0.89	0.77	1.02
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-1.099	0.069	-15.97	<.001	0.33	0.29	0.38
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.316	0.063	4.986	<.001	1.37	1.21	1.55

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury

*Tabelle 11: Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Diagnose und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)*

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	2693	0.015	0.008	1.881	0.06	1.01	1	1.03
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.22	0.258	-0.853	0.394	0.8	0.48	1.33
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-0.389	0.254	-1.535	0.125	0.68	0.41	1.11
<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	1.082	1.121	0.965	0.335	2.95	0.33	26.58
Vascular	682	1.091	1.144	0.954	0.34	2.98	0.32	28.02
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	2693	0.002	0.004	0.597	0.55	1	0.99	1.01
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.077	0.132	-0.584	0.559	0.93	0.71	1.2
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-0.867	0.122	-7.126	<.001	0.42	0.33	0.53
<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	1.215	0.228	5.32	<.001	3.37	2.15	5.27
Vascular	682	0.817	0.233	3.509	<.001	2.26	1.43	3.57
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	2693	0.001	0.003	0.279	0.78	1	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.273	0.083	-3.308	0.001	0.76	0.65	0.89
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-0.961	0.089	-10.85	<.001	0.38	0.32	0.46

<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	1.078	0.151	7.138	<.001	2.94	2.19	3.95
Vascular	682	0.907	0.167	5.42	<.001	2.48	1.78	3.44
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	2693	-0.001	0.002	-0.602	0.547	1	0.99	1
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.128	0.089	-1.449	0.147	0.88	0.74	1.05
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-1.069	0.085	-12.58	<.001	0.34	0.29	0.41
<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	0.859	0.123	6.992	<.001	2.36	1.86	3
Vascular	682	0.825	0.13	6.369	<.001	2.28	1.77	2.94
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	2693	-0.002	0.002	-0.756	0.45	1	0.99	1
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.118	0.078	-1.519	0.129	0.89	0.76	1.03
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-1.063	0.073	-14.51	<.001	0.35	0.3	0.4
<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	0.819	0.114	7.162	<.001	2.27	1.81	2.84
Vascular	682	0.795	0.113	7.027	<.001	2.21	1.77	2.76

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury

Tabelle 12: Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Diagnose (MCS plus und minus) und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	842	0.007	0.012	0.64	0.522	1.01	0.98	1.03
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.024	0.443	-0.053	0.958	0.98	0.41	2.33
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	-0.297	1.901	-0.156	0.876	0.74	0.02	30.82
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	0.071	0.313	0.226	0.821	1.07	0.58	1.98
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	842	0.016	0.005	3.11	0.002	1.02	1.01	1.03
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.336	0.205	-1.64	0.101	0.71	0.48	1.07
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	-0.464	0.242	-1.919	0.055	0.63	0.39	1.01
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	0.249	0.18	1.389	0.165	1.28	0.9	1.82
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	842	0.012	0.004	3.049	0.002	1.01	1	1.02
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.407	0.14	-2.917	0.004	0.67	0.51	0.87
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	0.158	0.159	0.997	0.319	1.17	0.86	1.6
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	-0.045	0.134	-0.339	0.735	0.96	0.74	1.24

		1825 days						
<b>Age</b>	842	0.009	0.002	3.729	<.001	1.01	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.268	0.104	-2.586	0.01	0.76	0.62	0.94
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	0.019	0.11	0.17	0.865	1.02	0.82	1.26
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	-0.088	0.107	-0.822	0.411	0.92	0.74	1.13
		3650 days						
<b>Age</b>	842	0.009	0.003	3.285	0.001	1.01	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.259	0.107	-2.424	0.015	0.77	0.63	0.95
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	0.061	0.102	0.595	0.552	1.06	0.87	1.3
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	-0.116	0.104	-1.117	0.264	0.89	0.73	1.09

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury

Tabelle 13: Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.03	0.012	2.445	0.014	1.03	1.01	1.06
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.311	0.397	-0.784	0.433	0.73	0.34	1.59
<b>CRS auditory scale</b>	1558	0.4	0.247	1.617	0.106	1.49	0.92	2.42
<b>CRS visual scale</b>	1558	0.35	0.174	2.015	0.044	1.42	1.01	2
<b>CRS motor scale</b>	1558	-0.027	0.149	-0.181	0.857	0.97	0.73	1.3
<b>CRS communication scale</b>	1558	-0.991	1.771	-0.559	0.576	0.37	0.01	11.94
<b>CRS oromotor/verbal scale</b>	1558	0.609	0.246	2.48	0.013	1.84	1.14	2.97
<b>CRS arousal scale</b>	1558	-0.653	0.227	-2.879	0.004	0.52	0.33	0.81
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	-0.153	0.455	-0.336	0.737	0.86	0.35	2.09
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.019	0.005	3.633	<.001	1.02	1.01	1.03
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.452	0.196	-2.311	0.021	0.64	0.43	0.93
CRS auditory scale	1558	0.298	0.115	2.585	0.01	1.35	1.07	1.69
CRS visual scale	1558	0.162	0.09	1.805	0.071	1.18	0.99	1.4
CRS motor scale	1558	0.394	0.079	5.006	<.001	1.48	1.27	1.73
CRS communication scale	1558	-0.413	0.192	-2.153	0.031	0.66	0.45	0.96
CRS oromotor/verbal scale	1558	0.491	0.155	3.165	0.002	1.63	1.21	2.22
CRS arousal scale	1558	-0.566	0.134	-4.21	<.001	0.57	0.44	0.74
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.352	0.192	1.831	0.067	1.42	0.98	2.07
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.014	0.004	3.485	<.001	1.01	1.01	1.02
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.549	0.163	-3.375	0.001	0.58	0.42	0.79

<b>CRS auditory scale</b>	1558	0.26	0.109	2.374	0.018	1.3	1.05	1.61
<b>CRS visual scale</b>	1558	0.201	0.076	2.653	0.008	1.22	1.05	1.42
<b>CRS motor scale</b>	1558	0.34	0.063	5.413	<.001	1.4	1.24	1.59
<b>CRS communication scale</b>	1558	-0.245	0.241	-1.016	0.31	0.78	0.49	1.26
<b>CRS oromotor/verbal scale</b>	1558	0.306	0.12	2.545	0.011	1.36	1.07	1.72
CRS arousal scale	1558	-0.43	0.104	-4.118	<.001	0.65	0.53	0.8
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.219	0.166	1.319	0.187	1.24	0.9	1.72
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.007	0.003	2.455	0.014	1.01	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.314	0.121	-2.595	0.009	0.73	0.58	0.93
<b>CRS auditory scale</b>	1558	0.248	0.073	3.41	0.001	1.28	1.11	1.48
<b>CRS visual scale</b>	1558	0.249	0.052	4.818	<.001	1.28	1.16	1.42
<b>CRS motor scale</b>	1558	0.304	0.049	6.16	<.001	1.35	1.23	1.49
<b>CRS communication scale</b>	1558	-0.249	0.147	-1.69	0.091	0.78	0.58	1.04
<b>CRS oromotor/verbal scale</b>	1558	0.112	0.082	1.365	0.172	1.12	0.95	1.32
CRS arousal scale	1558	-0.183	0.085	-2.157	0.031	0.83	0.71	0.98
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.198	0.094	2.106	0.035	1.22	1.01	1.47
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.007	0.003	2.557	0.011	1.01	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.293	0.112	-2.601	0.009	0.75	0.6	0.93
CRS auditory scale	1558	0.241	0.076	3.164	0.002	1.27	1.1	1.48
CRS visual scale	1558	0.253	0.049	5.161	<.001	1.29	1.17	1.42
CRS motor scale	1558	0.308	0.043	7.185	<.001	1.36	1.25	1.48
CRS communication scale	1558	-0.198	0.139	-1.422	0.155	0.82	0.62	1.08
CRS oromotor/verbal scale	1558	0.069	0.089	0.777	0.437	1.07	0.9	1.28
CRS arousal scale	1558	-0.226	0.082	-2.743	0.006	0.8	0.68	0.94

**Etiology**

non-TBI	951							
TBI	607	0.181	0.111	1.63	0.103	1.2	0.96	1.49

---

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *TBI* Traumatic Brain Injury

*Tabelle 14: Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)*

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.032	0.019	1.721	0.085	1.03	1	1.07
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.156	0.584	-0.268	0.789	0.86	0.27	2.69
CRS auditory scale	1341	0.105	0.318	0.329	0.742	1.11	0.6	2.07
CRS visual scale	1341	0.249	0.195	1.28	0.2	1.28	0.88	1.88
CRS motor scale	1341	-0.095	0.235	-0.406	0.685	0.91	0.57	1.44
CRS communication scale	1341	-1.948	5.605	-0.348	0.728	0.14	0	8420.18
CRS oromotor/verbal scale	1341	0.972	0.428	2.271	0.023	2.64	1.14	6.11
CRS arousal scale	1341	-0.568	0.339	-1.676	0.094	0.57	0.29	1.1
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.793	2.021	0.392	0.695	2.21	0.04	116.18
Vascular	369	0.749	1.944	0.385	0.7	2.11	0.05	95.38
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.015	0.007	2.239	0.025	1.01	1	1.03
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.548	0.238	-2.305	0.021	0.58	0.36	0.92
CRS auditory scale	1341	0.24	0.152	1.577	0.115	1.27	0.94	1.71
CRS visual scale	1341	0.123	0.094	1.305	0.192	1.13	0.94	1.36
CRS motor scale	1341	0.492	0.092	5.337	<.001	1.64	1.37	1.96
CRS communication scale	1341	-0.429	0.314	-1.364	0.172	0.65	0.35	1.21
CRS oromotor/verbal scale	1341	0.589	0.196	3.008	0.003	1.8	1.23	2.65
CRS arousal scale	1341	-0.473	0.181	-2.616	0.009	0.62	0.44	0.89
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.705	0.282	2.502	0.012	2.02	1.16	3.51
Vascular	369	0.456	0.333	1.37	0.171	1.58	0.82	3.03
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.011	0.005	2.043	0.041	1.01	1	1.02

<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.595	0.216	-2.762	0.006	0.55	0.36	0.84
CRS auditory scale	1341	0.216	0.109	1.984	0.047	1.24	1	1.54
CRS visual scale	1341	0.137	0.084	1.625	0.104	1.15	0.97	1.35
CRS motor scale	1341	0.426	0.065	6.597	<.001	1.53	1.35	1.74
CRS communication scale	1341	-0.238	0.296	-0.803	0.422	0.79	0.44	1.41
CRS oromotor/verbal scale	1341	0.437	0.155	2.823	0.005	1.55	1.14	2.1
CRS arousal scale	1341	-0.358	0.158	-2.263	0.024	0.7	0.51	0.95
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.886	0.267	3.314	0.001	2.43	1.44	4.1
Vascular	369	0.875	0.322	2.72	0.007	2.4	1.28	4.51
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.003	0.003	1.122	0.262	1	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.264	0.107	-2.47	0.014	0.77	0.62	0.95
CRS auditory scale	1341	0.255	0.078	3.26	0.001	1.29	1.11	1.51
CRS visual scale	1341	0.201	0.056	3.573	<.001	1.22	1.09	1.37
CRS motor scale	1341	0.344	0.047	7.26	<.001	1.41	1.28	1.55
CRS communication scale	1341	-0.206	0.166	-1.238	0.216	0.81	0.59	1.13
CRS oromotor/verbal scale	1341	0.13	0.092	1.422	0.155	1.14	0.95	1.36
CRS arousal scale	1341	-0.098	0.104	-0.938	0.348	0.91	0.74	1.11
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.731	0.181	4.038	<.001	2.08	1.46	2.96
Vascular	369	0.884	0.178	4.981	<.001	2.42	1.71	3.43
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.003	0.003	1.02	0.308	1	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.261	0.105	-2.486	0.013	0.77	0.63	0.95
CRS auditory scale	1341	0.249	0.082	3.029	0.002	1.28	1.09	1.51
CRS visual scale	1341	0.206	0.049	4.225	<.001	1.23	1.12	1.35

CRS motor scale	1341	0.352	0.055	6.385	<.001	1.42	1.28	1.58
CRS communication scale	1341	-0.165	0.174	-0.952	0.341	0.85	0.6	1.19
CRS oromotor/verbal scale	1341	0.081	0.091	0.891	0.373	1.08	0.91	1.3
CRS arousal scale	1341	-0.158	0.086	-1.851	0.064	0.85	0.72	1.01
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.703	0.175	4.018	<.001	2.02	1.43	2.85
Vascular	369	0.861	0.191	4.501	<.001	2.37	1.63	3.44

Patientenanzahl: *n* Patientenanzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *TBI* Traumatic Brain Injury

Tabelle 15: Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised Index und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.033	0.011	3.171	0.002	1.03	1.01	1.06
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.236	0.386	-0.611	0.541	0.79	0.37	1.68
<b>CRS index</b>	1558	0.025	0.008	3.333	0.001	1.03	1.01	1.04
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	-0.226	0.356	-0.636	0.525	0.8	0.4	1.6
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.023	0.006	4.191	<.001	1.02	1.01	1.03
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.402	0.19	-2.113	0.035	0.67	0.46	0.97
<b>CRS index</b>	1558	0.034	0.003	11.03	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.338	0.169	2.004	0.045	1.4	1.01	1.95
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.016	0.004	3.722	<.001	1.02	1.01	1.02
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.501	0.182	-2.755	0.006	0.61	0.42	0.87
<b>CRS index</b>	1558	0.032	0.003	12.11	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.222	0.152	1.461	0.144	1.25	0.93	1.68
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.007	0.003	2.854	0.004	1.01	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.268	0.109	-2.452	0.014	0.76	0.62	0.95
<b>CRS index</b>	1558	0.032	0.002	17.43	<.001	1.03	1.03	1.04

<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.248	0.106	2.338	0.019	1.28	1.04	1.58
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.007	0.002	2.884	0.004	1.01	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.255	0.097	-2.637	0.008	0.77	0.64	0.94
<b>CRS index</b>	1558	0.032	0.002	18.15	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.234	0.096	2.436	0.015	1.26	1.05	1.53

---

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *TBI* Traumatic Brain Injury

*Tabelle 16: Multivariable Analyse ohne Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised Index und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)*

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.036	0.017	2.11	0.035	1.04	1	1.07
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.071	0.538	-0.133	0.894	0.93	0.32	2.67
<b>CRS index</b>	1341	0.008	0.011	0.792	0.428	1.01	0.99	1.03
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.845	2.26	0.374	0.709	2.33	0.03	195.35
Vascular	369	0.749	2.239	0.334	0.738	2.11	0.03	170.28
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.019	0.006	3.368	0.001	1.02	1.01	1.03
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.479	0.252	-1.9	0.057	0.62	0.38	1.02
<b>CRS index</b>	1341	0.036	0.004	9.154	<.001	1.04	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.725	0.32	2.266	0.023	2.06	1.1	3.86
Vascular	369	0.404	0.331	1.223	0.221	1.5	0.78	2.87
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.013	0.005	2.756	0.006	1.01	1	1.02
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.535	0.184	-2.916	0.004	0.59	0.41	0.84
<b>CRS index</b>	1341	0.033	0.003	9.643	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.924	0.269	3.437	0.001	2.52	1.49	4.27
Vascular	369	0.853	0.309	2.763	0.006	2.35	1.28	4.3
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.003	0.003	0.847	0.397	1	1	1.01

<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.213	0.107	-1.992	0.046	0.81	0.66	1
<b>CRS index</b>	1341	0.033	0.002	15.34	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.801	0.17	4.718	<.001	2.23	1.6	3.11
Vascular	369	0.925	0.195	4.755	<.001	2.52	1.72	3.69
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.003	0.003	0.88	0.379	1	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.213	0.108	-1.976	0.048	0.81	0.65	1
<b>CRS index</b>	1341	0.032	0.002	16.34	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.774	0.154	5.041	<.001	2.17	1.6	2.93
Vascular	369	0.898	0.189	4.75	<.001	2.46	1.69	3.56

---

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *TBI* Traumatic Brain Injury

Tabelle 17: Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Diagnose und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days diagnosis</b>								
<b>Age</b>	3082	0.02	0.018	1.123	0.262	1.02	0.99	1.06
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.248	0.211	-1.175	0.24	0.78	0.52	1.18
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-0.8	0.439	-1.823	0.068	0.45	0.19	1.06
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.182	0.322	0.564	0.573	1.2	0.64	2.26
<b>180 days diagnosis</b>								
<b>Age</b>	3082	0.007	0.008	0.896	0.37	1.01	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.116	0.112	-1.037	0.3	0.89	0.72	1.11
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-0.938	0.252	-3.726	<.001	0.39	0.24	0.64
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.603	0.242	2.497	0.013	1.83	1.14	2.94
<b>365 days diagnosis</b>								
<b>Age</b>	3082	0.005	0.006	0.787	0.431	1	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.279	0.091	-3.065	0.002	0.76	0.63	0.9
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-1.032	0.196	-5.25	<.001	0.36	0.24	0.52
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.451	0.174	2.59	0.01	1.57	1.12	2.21

<b>1825 days diagnosis</b>								
<b>Age</b>	3082	0.003	0.004	0.617	0.537	1	0.99	1.01
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.134	0.073	-1.824	0.068	0.87	0.76	1.01
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-1.1	0.142	-7.765	<.001	0.33	0.25	0.44
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.342	0.107	3.202	0.001	1.41	1.14	1.73
<b>3650 days diagnosis</b>								
<b>Age</b>	3082	0.002	0.004	0.565	0.572	1	0.99	1.01
<b>Sex</b>								
Male	2028							
Female	1054	-0.119	0.075	-1.588	0.112	0.89	0.77	1.03
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1260							
UWS	1822	-1.099	0.145	-7.568	<.001	0.33	0.25	0.44
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1667							
TBI	1415	0.316	0.103	3.056	0.002	1.37	1.12	1.68

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury

*Tabelle 18: Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Diagnose und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)*

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	2693	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-	-	-	-	-	-	-
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	-	-	-	-	-	-	-
Vascular	682	-	-	-	-	-	-	-
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	2693	0.002	0.008	0.27	0.787	1	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.077	0.125	-0.615	0.538	0.93	0.72	1.18
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-0.867	0.274	-3.165	0.002	0.42	0.25	0.72
<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	1.215	0.384	3.165	0.002	3.37	1.59	7.15
Vascular	682	0.817	0.367	2.225	0.026	2.26	1.1	4.65
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	2693	0.001	0.006	0.115	0.908	1	0.99	1.01
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.273	0.105	-2.604	0.009	0.76	0.62	0.93
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-0.961	0.199	-4.825	<.001	0.38	0.26	0.57

<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	1.078	0.31	3.482	<.001	2.94	1.6	5.39
Vascular	682	0.907	0.285	3.183	0.001	2.48	1.42	4.33
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	2693	-0.001	0.004	-0.353	0.724	1	0.99	1.01
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.128	0.071	-1.804	0.071	0.88	0.77	1.01
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-1.069	0.149	-7.152	<.001	0.34	0.26	0.46
<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	0.859	0.181	4.736	<.001	2.36	1.65	3.37
Vascular	682	0.825	0.157	5.269	<.001	2.28	1.68	3.1
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	2693	-0.002	0.004	-0.402	0.688	1	0.99	1.01
<b>Sex</b>								
Male	1808							
Female	885	-0.118	0.087	-1.36	0.174	0.89	0.75	1.05
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1084							
UWS	1609	-1.063	0.155	-6.848	<.001	0.35	0.25	0.47
<b>Etiology</b>								
Anoxic	596							
TBI	1415	0.819	0.2	4.097	<.001	2.27	1.53	3.36
Vascular	682	0.795	0.167	4.759	<.001	2.21	1.6	3.07

Abkürzungen: *n* Patientenanzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury  
- Modellberechnung nicht möglich, aufgrund einer zu geringen Anzahl der Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangten

Tabelle 19: Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Diagnose (MCS plus und minus) und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	842	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-	-	-	-	-	-	-
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	-	-	-	-	-	-	-
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	842	0.016	0.017	0.975	0.33	1.02	0.98	1.05
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.336	0.271	-1.238	0.216	0.71	0.42	1.22
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	-0.464	0.519	-0.894	0.371	0.63	0.23	1.74
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	0.249	0.283	0.881	0.378	1.28	0.74	2.23
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	842	0.012	0.012	1.041	0.298	1.01	0.99	1.04
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.407	0.186	-2.191	0.028	0.67	0.46	0.96
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	0.158	0.54	0.293	0.769	1.17	0.41	3.38
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	-0.045	0.181	-0.25	0.803	0.96	0.67	1.36

1825 days								
<b>Age</b>	842	0.009	0.005	1.741	0.082	1.01	1	1.02
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.268	0.096	-2.791	0.005	0.76	0.63	0.92
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	0.019	0.256	0.073	0.942	1.02	0.62	1.68
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	-0.088	0.128	-0.688	0.492	0.92	0.71	1.18
3650 days								
<b>Age</b>	842	0.009	0.006	1.638	0.102	1.01	1	1.02
<b>Sex</b>								
Male	549							
Female	293	-0.259	0.107	-2.425	0.015	0.77	0.63	0.95
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	657							
MCS+	185	0.061	0.248	0.245	0.806	1.06	0.65	1.73
<b>Etiology</b>								
non-TBI	419							
TBI	423	-0.116	0.122	-0.949	0.343	0.89	0.7	1.13

Abkürzungen: *n* Patientenanzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury  
- Modellberechnung nicht möglich, aufgrund einer zu geringen Anzahl der Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangten

Tabelle 20: Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	1558	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-	-	-	-	-	-	-
CRS auditory scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS visual scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS motor scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS communication scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS oromotor/verbal scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS arousal scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	-	-	-	-	-	-	-
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	1558	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-	-	-	-	-	-	-
CRS auditory scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS visual scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS motor scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS communication scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS oromotor/verbal scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
CRS arousal scale	1558	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	-	-	-	-	-	-	-
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.014	0.012	1.204	0.228	1.01	0.99	1.04

<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.549	0.206	-2.673	0.008	0.58	0.39	0.86
CRS auditory scale	1558	0.26	0.169	1.536	0.125	1.3	0.93	1.81
CRS visual scale	1558	0.201	0.098	2.042	0.041	1.22	1.01	1.48
CRS motor scale	1558	0.34	0.137	2.475	0.013	1.4	1.07	1.84
CRS communication scale	1558	-0.245	0.428	-0.574	0.566	0.78	0.34	1.81
CRS oromotor/verbal scale	1558	0.306	0.257	1.191	0.234	1.36	0.82	2.24
CRS arousal scale	1558	-0.43	0.365	-1.179	0.238	0.65	0.32	1.33
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.219	0.194	1.129	0.259	1.24	0.85	1.82
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.007	0.007	1.011	0.312	1.01	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.314	0.104	-3.015	0.003	0.73	0.6	0.9
CRS auditory scale	1558	0.248	0.093	2.655	0.008	1.28	1.07	1.54
CRS visual scale	1558	0.249	0.056	4.451	<.001	1.28	1.15	1.43
CRS motor scale	1558	0.304	0.065	4.657	<.001	1.35	1.19	1.54
CRS communication scale	1558	-0.249	0.251	-0.992	0.321	0.78	0.48	1.27
CRS oromotor/verbal scale	1558	0.112	0.166	0.679	0.497	1.12	0.81	1.55
CRS arousal scale	1558	-0.183	0.226	-0.81	0.418	0.83	0.54	1.3
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.198	0.11	1.807	0.071	1.22	0.98	1.51
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.007	0.008	0.942	0.346	1.01	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.293	0.091	-3.228	0.001	0.75	0.62	0.89
CRS auditory scale	1558	0.241	0.097	2.473	0.013	1.27	1.05	1.54
CRS visual scale	1558	0.253	0.043	5.839	<.001	1.29	1.18	1.4
CRS motor scale	1558	0.308	0.072	4.292	<.001	1.36	1.18	1.57

CRS communication scale	1558	-0.198	0.238	-0.831	0.406	0.82	0.51	1.31
CRS oromotor/verbal scale	1558	0.069	0.166	0.417	0.677	1.07	0.77	1.48
CRS arousal scale	1558	-0.226	0.217	-1.041	0.298	0.8	0.52	1.22
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.181	0.1	1.811	0.07	1.2	0.99	1.46

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *TBI* Traumatic Brain Injury  
 - Modellberechnung nicht möglich, aufgrund einer zu geringen Anzahl der Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangten

Tabelle 21: Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	1341	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-	-	-	-	-	-	-
CRS auditory scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS visual scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS motor scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS communication scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS oromotor/verbal scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS arousal scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	-	-	-	-	-	-	-
Vascular	369	-	-	-	-	-	-	-
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	1341	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-	-	-	-	-	-	-
CRS auditory scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS visual scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS motor scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS communication scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS oromotor/verbal scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
CRS arousal scale	1341	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	-	-	-	-	-	-	-
Vascular	369	-	-	-	-	-	-	-

<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.011	0.013	0.817	0.414	1.01	0.99	1.04
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.595	0.188	-3.163	0.002	0.55	0.38	0.8
CRS auditory scale	1341	0.216	0.181	1.19	0.234	1.24	0.87	1.77
CRS visual scale	1341	0.137	0.109	1.256	0.209	1.15	0.93	1.42
CRS motor scale	1341	0.426	0.132	3.23	0.001	1.53	1.18	1.98
CRS communication scale	1341	-0.238	0.383	-0.621	0.535	0.79	0.37	1.67
CRS oromotor/verbal scale	1341	0.437	0.293	1.488	0.137	1.55	0.87	2.75
CRS arousal scale	1341	-0.358	0.303	-1.181	0.238	0.7	0.39	1.27
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.886	0.378	2.345	0.019	2.43	1.16	5.09
Vascular	369	0.875	0.415	2.11	0.035	2.4	1.06	5.41
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.003	0.008	0.451	0.652	1	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.264	0.105	-2.513	0.012	0.77	0.62	0.94
CRS auditory scale	1341	0.255	0.101	2.53	0.011	1.29	1.06	1.57
CRS visual scale	1341	0.201	0.052	3.845	<.001	1.22	1.1	1.35
CRS motor scale	1341	0.344	0.064	5.339	<.001	1.41	1.24	1.6
CRS communication scale	1341	-0.206	0.24	-0.859	0.39	0.81	0.51	1.3
CRS oromotor/verbal scale	1341	0.13	0.193	0.676	0.499	1.14	0.78	1.66
CRS arousal scale	1341	-0.098	0.241	-0.406	0.685	0.91	0.57	1.45
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.731	0.205	3.56	<.001	2.08	1.39	3.11
Vascular	369	0.884	0.208	4.238	<.001	2.42	1.61	3.64
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.003	0.008	0.383	0.702	1	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	855							

Female	486	-0.261	0.105	-2.478	0.013	0.77	0.63	0.95
CRS auditory scale	1341	0.249	0.093	2.668	0.008	1.28	1.07	1.54
CRS visual scale	1341	0.206	0.053	3.885	<.001	1.23	1.11	1.36
CRS motor scale	1341	0.352	0.064	5.525	<.001	1.42	1.26	1.61
CRS communication scale	1341	-0.165	0.217	-0.761	0.446	0.85	0.55	1.3
CRS oromotor/verbal scale	1341	0.081	0.177	0.456	0.648	1.08	0.77	1.54
CRS arousal scale	1341	-0.158	0.197	-0.803	0.422	0.85	0.58	1.26
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.703	0.168	4.188	<.001	2.02	1.45	2.81
Vascular	369	0.861	0.211	4.083	<.001	2.37	1.56	3.58

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *TBI* Traumatic Brain Injury  
- Modellberechnung nicht möglich, aufgrund einer zu geringen Anzahl der Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangten

Tabelle 22: Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised Index und Ätiologie (nicht traumatisch, traumatisch) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	1558	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-	-	-	-	-	-	-
<b>CRS index</b>	1558	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	-	-	-	-	-	-	-
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.023	0.016	1.431	0.152	1.02	0.99	1.06
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.402	0.314	-1.283	0.2	0.67	0.36	1.24
<b>CRS index</b>	1558	0.034	0.009	3.76	<.001	1.03	1.02	1.05
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.338	0.254	1.33	0.184	1.4	0.85	2.31
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.016	0.012	1.313	0.189	1.02	0.99	1.04
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.501	0.197	-2.545	0.011	0.61	0.41	0.89
<b>CRS index</b>	1558	0.032	0.006	5.638	<.001	1.03	1.02	1.04
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.222	0.186	1.191	0.234	1.25	0.87	1.8
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.007	0.008	0.952	0.341	1.01	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.268	0.12	-2.239	0.025	0.76	0.6	0.97
<b>CRS index</b>	1558	0.032	0.003	10.59	<.001	1.03	1.03	1.04

<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.248	0.126	1.973	0.049	1.28	1	1.64
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	1558	0.007	0.007	0.992	0.321	1.01	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	973							
Female	585	-0.255	0.105	-2.438	0.015	0.77	0.63	0.95
<b>CRS index</b>	1558	0.032	0.004	8.939	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
non-TBI	951							
TBI	607	0.234	0.103	2.262	0.024	1.26	1.03	1.55

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall  
*CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *TBI* Traumatic Brain Injury  
- Modellberechnung nicht möglich, aufgrund einer zu geringen Anzahl der Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangten

Tabelle 23: Multivariable Analyse nach Clusterbildung, Coma Recovery Scale-Revised Index und Ätiologie (anoxisch, traumatisch, vaskulär) (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	1341	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	855	-	-	-	-	-	-	-
Female	486	-	-	-	-	-	-	-
<b>CRS index</b>	1341	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365	-	-	-	-	-	-	-
TBI	607	-	-	-	-	-	-	-
Vascular	369	-	-	-	-	-	-	-
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	1341	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sex</b>								
Male	855	-	-	-	-	-	-	-
Female	486	-	-	-	-	-	-	-
<b>CRS index</b>	1341	-	-	-	-	-	-	-
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365	-	-	-	-	-	-	-
TBI	607	-	-	-	-	-	-	-
Vascular	369	-	-	-	-	-	-	-
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.013	0.015	0.896	0.37	1.01	0.98	1.04
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.535	0.22	-2.437	0.015	0.59	0.38	0.9
<b>CRS index</b>	1341	0.033	0.006	5.56	<.001	1.03	1.02	1.05
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.924	0.539	1.712	0.087	2.52	0.87	7.25
Vascular	369	0.853	0.616	1.385	0.166	2.35	0.7	7.85
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.003	0.008	0.393	0.695	1	0.99	1.02

<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.213	0.108	-1.97	0.049	0.81	0.65	1
<b>CRS index</b>	1341	0.033	0.003	10.41	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.801	0.193	4.151	<.001	2.23	1.53	3.25
Vascular	369	0.925	0.232	3.984	<.001	2.52	1.6	3.98
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	1341	0.003	0.009	0.318	0.751	1	0.99	1.02
<b>Sex</b>								
Male	855							
Female	486	-0.213	0.123	-1.731	0.083	0.81	0.63	1.03
<b>CRS index</b>	1341	0.032	0.003	10.17	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>Etiology</b>								
Anoxic	365							
TBI	607	0.774	0.186	4.167	<.001	2.17	1.51	3.12
Vascular	369	0.898	0.241	3.732	<.001	2.46	1.53	3.94

---

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *TBI* Traumatic Brain Injury  
- Modellberechnung nicht möglich, aufgrund einer zu geringen Anzahl der Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangten

Tabelle 24: Univariable Analyse, Einzelprädiktoren aufgeteilt nach Zeitintervalle und anhand der Gesamtpopulation (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>90 days</b>								
<b>Age</b>	3252	0.019	0.006	3.469	0.001	1.02	1.01	1.03
<b>Sex</b>								
Male	2029							
Female	1056	-0.213	0.23	-0.926	0.354	0.81	0.51	1.27
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1312							
UWS	1978	-0.755	0.207	-3.654	<.001	0.47	0.31	0.7
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	672							
MCS+	205	-0.468	1.005	-0.465	0.642	0.63	0.09	4.49
<b>Etiology</b>								
Anoxic	635							
TBI	1523	1.191	0.807	1.477	0.14	3.29	0.68	16
Vascular	718	1.533	0.819	1.871	0.061	4.63	0.93	23.07
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1766							
TBI	1523	0.07	0.226	0.309	0.757	1.07	0.69	1.67
<b>CRS auditory</b>	1582	0.634	0.139	4.568	<.001	1.89	1.44	2.47
<b>CRS visual</b>	1580	0.427	0.1	4.276	<.001	1.53	1.26	1.86
<b>CRS motor</b>	1583	0.294	0.128	2.303	0.021	1.34	1.04	1.72
<b>CRS communication</b>	1581	0.39	0.575	0.677	0.498	1.48	0.48	4.56
<b>CRS oromotor/verbal</b>	1581	0.92	0.234	3.93	<.001	2.51	1.59	3.97
<b>CRS arousal</b>	1582	-0.285	0.208	-1.373	0.17	0.75	0.5	1.13
<b>CRS index</b>	1579	0.026	0.006	4.027	<.001	1.03	1.01	1.04
<b>180 days</b>								
<b>Age</b>	3252	0.002	0.003	0.885	0.376	1	1	1.01
<b>Sex</b>								
Male	2029							
Female	1056	-0.208	0.121	-1.715	0.086	0.81	0.64	1.03
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1312							
UWS	1978	-0.953	0.095	-9.982	<.001	0.39	0.32	0.46

<b>Diagnosis</b>								
MCS-	672							
MCS+	205	-0.656	0.273	-2.401	0.016	0.52	0.3	0.89
<b>Etiology</b>								
Anoxic	635							
TBI	1523	1.41	0.224	6.289	<.001	4.1	2.64	6.35
Vascular	718	1.058	0.242	4.369	<.001	2.88	1.79	4.63
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1766							
TBI	1523	0.618	0.102	6.061	<.001	1.85	1.52	2.26
<b>CRS auditory</b>	1582	0.636	0.079	8.029	<.001	1.89	1.62	2.21
<b>CRS visual</b>	1580	0.414	0.06	6.84	<.001	1.51	1.34	1.7
<b>CRS motor</b>	1583	0.589	0.063	9.365	<.001	1.8	1.59	2.04
<b>CRS communication</b>	1581	0.913	0.196	4.653	<.001	2.49	1.7	3.66
<b>CRS oromotor/verbal</b>	1581	0.967	0.115	8.401	<.001	2.63	2.1	3.29
<b>CRS arousal</b>	1582	-0.171	0.116	-1.479	0.139	0.84	0.67	1.06
<b>CRS index</b>	1579	0.034	0.003	12.73	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>365 days</b>								
<b>Age</b>	3252	0	0.002	-0.056	0.956	1	1	1
<b>Sex</b>								
Male	2029							
Female	1056	-0.358	0.092	-3.87	<.001	0.7	0.58	0.84
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1312							
UWS	1978	-0.985	0.073	-13.51	<.001	0.37	0.32	0.43
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	672							
MCS+	205	-0.003	0.177	-0.014	0.989	1	0.7	1.41
<b>Etiology</b>								
Anoxic	635							
TBI	1523	1.302	0.136	9.571	<.001	3.68	2.82	4.8
Vascular	718	1.085	0.152	7.112	<.001	2.96	2.19	3.99
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1766							
TBI	1523	0.541	0.074	7.334	<.001	1.72	1.49	1.99

<b>CRS auditory</b>	1582	0.594	0.057	10.48	<.001	1.81	1.62	2.02
<b>CRS visual</b>	1580	0.412	0.048	8.572	<.001	1.51	1.37	1.66
<b>CRS motor</b>	1583	0.536	0.053	10.11	<.001	1.71	1.54	1.9
<b>CRS communication</b>	1581	0.923	0.178	5.194	<.001	2.52	1.78	3.56
<b>CRS oromotor/verbal</b>	1581	0.778	0.122	6.393	<.001	2.18	1.72	2.76
<b>CRS arousal</b>	1582	-0.039	0.118	-0.331	0.741	0.96	0.76	1.21
<b>CRS index</b>	1579	0.032	0.003	12.1	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>1825 days</b>								
<b>Age</b>	3252	-0.002	0.002	-1.139	0.255	1	0.99	1
<b>Sex</b>								
Male	2029							
Female	1056	-0.212	0.058	-3.62	<.001	0.81	0.72	0.91
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1312							
UWS	1978	-1.057	0.063	-16.66	<.001	0.35	0.31	0.39
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	672							
MCS+	205	-0.078	0.1	-0.781	0.435	0.92	0.76	1.13
<b>Etiology</b>								
Anoxic	635							
TBI	1523	1.189	0.115	10.35	<.001	3.29	2.62	4.11
Vascular	718	1.01	0.129	7.821	<.001	2.74	2.13	3.53
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1766							
TBI	1523	0.506	0.063	8.097	<.001	1.66	1.47	1.88
<b>CRS auditory</b>	1582	0.581	0.051	11.33	<.001	1.79	1.62	1.98
<b>CRS visual</b>	1580	0.43	0.03	14.16	<.001	1.54	1.45	1.63
<b>CRS motor</b>	1583	0.5	0.036	14.04	<.001	1.65	1.54	1.77
<b>CRS communication</b>	1581	0.867	0.108	8.006	<.001	2.38	1.93	2.94
<b>CRS oromotor/verbal</b>	1581	0.582	0.071	8.198	<.001	1.79	1.56	2.06
<b>CRS arousal</b>	1582	0.222	0.079	2.806	0.005	1.25	1.07	1.46
<b>CRS index</b>	1579	0.032	0.002	19.19	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>3650 days</b>								
<b>Age</b>	3252	-0.002	0.002	-1.093	0.274	1	0.99	1

<b>Sex</b>								
Male	2029							
Female	1056	-0.185	0.06	-3.06	0.002	0.83	0.74	0.94
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1312							
UWS	1978	-1.056	0.068	-15.57	<.001	0.35	0.3	0.4
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	672							
MCS+	205	-0.03	0.109	-0.275	0.783	0.97	0.78	1.2
<b>Etiology</b>								
Anoxic	635							
TBI	1523	1.153	0.106	10.93	<.001	3.17	2.58	3.9
Vascular	718	0.98	0.122	8.01	<.001	2.66	2.1	3.39
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1766							
TBI	1523	0.483	0.056	8.611	<.001	1.62	1.45	1.81
<b>CRS auditory</b>	1582	0.563	0.045	12.46	<.001	1.75	1.61	1.92
<b>CRS visual</b>	1580	0.426	0.029	14.7	<.001	1.53	1.45	1.62
<b>CRS motor</b>	1583	0.49	0.043	11.48	<.001	1.63	1.5	1.78
<b>CRS communication</b>	1581	0.877	0.106	8.304	<.001	2.4	1.95	2.96
<b>CRS oromotor/verbal</b>	1581	0.536	0.073	7.302	<.001	1.71	1.48	1.97
<b>CRS arousal</b>	1582	0.145	0.084	1.716	0.086	1.16	0.98	1.36
<b>CRS index</b>	1579	0.032	0.002	18.87	<.001	1.03	1.03	1.04
<b>No time restriction</b>								
<b>Age</b>	3252	-0.002	0.002	-1.254	0.21	1	0.99	1
<b>Sex</b>								
Male	2029							
Female	1056	-0.18	0.06	-3.01	0.003	0.83	0.74	0.94
<b>Diagnosis</b>								
MCS	1312							
UWS	1978	-1.056	0.058	-18.06	<.001	0.35	0.31	0.39
<b>Diagnosis</b>								
MCS-	672							
MCS+	205	-0.016	0.086	-0.182	0.856	0.98	0.83	1.17

<b>Etiology</b>								
Anoxic	635							
TBI	1523	1.152	0.106	10.81	<.001	3.16	2.57	3.9
Vascular	718	0.978	0.107	9.119	<.001	2.66	2.16	3.28
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1766							
TBI	1523	0.486	0.061	7.978	<.001	1.63	1.44	1.83
<b>CRS auditory</b>	1582	0.564	0.047	12.01	<.001	1.76	1.6	1.93
<b>CRS visual</b>	1580	0.422	0.032	13.25	<.001	1.52	1.43	1.62
<b>CRS motor</b>	1583	0.487	0.037	13.11	<.001	1.63	1.51	1.75
<b>CRS communication</b>	1581	0.882	0.1	8.788	<.001	2.42	1.98	2.94
<b>CRS oromotor/verbal</b>	1581	0.528	0.084	6.322	<.001	1.7	1.44	2
<b>CRS arousal</b>	1582	0.131	0.084	1.554	0.12	1.14	0.97	1.34
<b>CRS index</b>	1579	0.032	0.002	16.18	<.001	1.03	1.03	1.04

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury

Tabelle 25: Multivariable und univariable Analyse des Alters sowohl ohne als auch mit Clusterkorrektur aufgetrennt nach Diagnose für den 3650 Tage Nachbeobachtungszeitraum (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>UWS, multivariable</b>								
<b>Age</b>	1822	-0.01	0.003	-2.992	0.003	0.99	0.98	1
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1081							
TBI	741	0.756	0.102	7.388	<.001	2.13	1.74	2.6
<b>Sex</b>								
Male	1179							
Female	643	-0.034	0.122	-0.282	0.778	0.97	0.76	1.23
<b>UWS, multivariable, cluster corrected</b>								
<b>Age</b>	1822	-0.01	0.004	-2.372	0.018	0.99	0.98	1
<b>Etiology</b>								
non-TBI	1081							
TBI	741	0.756	0.156	4.861	<.001	2.13	1.57	2.89
<b>Sex</b>								
Male	1179							
Female	643	-0.034	0.103	-0.334	0.739	0.97	0.79	1.18
<b>MCS, multivariable</b>								
<b>Age</b>	1260	0.005	0.002	2.014	0.044	1	1	1.01
<b>Etiology</b>								
non-TBI	586							
TBI	674	0.029	0.065	0.452	0.651	1.03	0.91	1.17
<b>Sex</b>								
Male	849							
Female	411	-0.156	0.089	-1.748	0.081	0.86	0.72	1.02
<b>MCS, multivariable, cluster corrected</b>								
<b>Age</b>	1260	0.005	0.004	1.188	0.235	1	1	1.01
<b>Etiology</b>								
non-TBI	586							
TBI	674	0.029	0.107	0.274	0.784	1.03	0.84	1.27
<b>Sex</b>								
Male	849							
Female	411	-0.156	0.07	-2.24	0.025	0.86	0.75	0.98
<b>UWS, univariable</b>								
<b>Age</b>	1941	-0.016	0.003	-5.066	<.001	0.98	0.98	0.99
<b>UWS, univariable, cluster corrected</b>								
<b>Age</b>	1941	-0.016	0.005	-3.374	<.001	0.98	0.98	0.99
<b>MCS, univariable</b>								
<b>Age</b>	1311	0.004	0.002	2.047	0.041	1.00	1.00	1.01
<b>MCS, univariable, cluster corrected</b>								
<b>Age</b>	1311	0.004	0.005	0.803	0.422	1.00	0.99	1.01

Abkürzungen: *n* Patientenanzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised; *MCS* Minimally Conscious State; *UWS* Unresponsive Wakefulness Syndrom; *TBI* Traumatic Brain Injury

Tabelle 26: Univariable Analyse der auditorischen Coma Recovery Scale als kategoriale Variable mit zwei verschiedenen Referenzlevel (Pavlov et al., 2024)

Effect	n	b	SE	z	p	HR	CI lower	CI upper
<b>3650 days</b>								
<b>CRS-R auditory</b>								
Reference: 0	246							
1	768	-0.113	0.165	-0.687	0.492	0.89	0.63	1.27
2	317	0.673	0.179	3.753	<0.001	1.96	1.40	2.74
3	210	1.51	0.173	8.727	<0.001	4.53	3.17	6.47
4	41	1.318	0.258	5.108	<0.001	3.73	2.24	6.22
Reference: 2	317							
0	246	-0.673	0.189	-3.564	<0.001	0.51	0.35	0.74
1	768	-0.786	0.126	-6.235	<0.001	0.46	0.36	0.58
3	210	0.837	0.125	6.706	<0.001	2.31	1.81	2.95
4	41	0.645	0.185	3.484	<0.001	1.91	1.36	2.74

Abkürzungen: *n* Patientenzahl; *b* Regressionskoeffizient; *SE* Standardfehler; *z* z-Wert; *HR* Hazard Ratio; *CI* Konfidenzintervall; *CRS-R* Coma Recovery Scale-Revised

## **8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Boris Kotchoubey durchgeführt.

Die Konzeption der Meta-Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Boris Kotchoubey und Herrn Dr. Yuri Pavlov.

Sämtliche Arbeitsschritte im Rahmen der Datenerhebung wurden von mir nach Unterweisung durch Herrn Dr. Yuri Pavlov durchgeführt. Der Datensatz wurde durch Herrn Dr. Yuri Pavlov validiert.

Die statistische Auswertung und Visualisierung erfolgte durch Herrn Dr. Yuri Pavlov unter Zusammenarbeit mit Herrn Johann Jacoby des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Universität Tübingen bei der Entwicklung des Analyseplans und der Implementierung des Codes für die Überlebensanalyse.

Die Auswertung und Interpretation des Datensatzes sind ebenfalls im Artikel „Predicting outcome in disorders of consciousness: a mega-analysis“ (Pavlov et al., 2024) enthalten. Sämtliche Datenerhebung erfolgte durch mich nach Instruktion durch Herrn Dr. Yuri Pavlov. Die Textfassung und Visualisierung der Publikation erfolgte durch Herrn Dr. Yuri Pavlov und durch Herrn Prof. Dr. Boris Kotchoubey.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Boris Kotchoubey und Herrn Dr. Yuri Pavlov verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den  
Franziska Spiegelsberger

## 9 Veröffentlichung

PAVLOV, Y. G., SPIEGELSBERGER, F. & KOTCHOUBEY, B. 2024. Predicting outcome in disorders of consciousness: A mega-analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, epub ahead of print.

## 10 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei all jenen, die mich bei der erfolgreichen Anfertigung dieser Dissertation so tatkräftig unterstützt haben.

Zuallererst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Boris Kotchoubey, meinem Doktorvater, der es mir ermöglichte, diese Dissertation mit der sehr interessanten Thematik zu erstellen, sowie für sein Verständnis, die stete Unterstützung und konstruktiven Anregungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn Dr. Yuri Pavlov für die engagierte und kompetente Betreuung, die äußerst schnellen und hilfreichen Lösungen für all meine Fragen und die unbegrenzte Hilfe zu jeder Zeit.

Auch danke ich Herrn Ulli Pilgram für die mühevollen Arbeit des so wichtigen Korrekturlesens.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für die unermüdliche Unterstützung, den Zuspruch, die motivierenden Worte und die Geduld während meines gesamten Studiums und der Erstellung dieser Dissertation.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Verwandten, Freunden und Studienkollegen, die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder aufgeheitert haben.