

# Metabolische Störungen

*C.S. Padovan, H.-J. Kolb, A. Straube, F. Erbguth, M. Maschke, C. Klawe, D. Sander, M.J. Hilz, T. Ziemssen, W. Fogel, W.H. Oertel, M. Bettendorf*

- 39.1 Neurologische Komplikationen bei Organtransplantation – 610**
  - 39.1.1 Transplantatunabhängige neurologische Komplikationen – 612
  - 39.1.2 Transplantatspezifische neurologische Komplikationen – 617
    - Literatur – 620
  
- 39.2 Enzephalopathien bei metabolischen Erkrankungen – 621**
  - 39.2.1 Spezifische metabolische Enzephalopathien – 623
  - 39.2.2 Enzephalopathien aufgrund Elektrolyt- und Osmolaritätsstörungen – 629
  - 39.2.3 Enzephalopathien aufgrund Glukosestoffwechselstörungen – 631
  - 39.2.4 Seltene Enzephalopathieursachen – 632
    - Literatur – 633
  
- 39.3 Alkoholdelir und Wernicke-Enzephalopathie – 634**
  - 39.3.1 Alkoholdelir – 634
  - 39.3.2 Wernicke-Enzephalopathie – 639
    - Literatur – 641
  
- 39.4 Autonome Störungen – 642**
  - 39.4.1 Neurogen bedingte kardiovaskuläre Störungen – 650
  - 39.4.2 Neurogenes Lungenödem – 653
  - 39.4.3 Hyperthermie – 653
  - 39.4.4 Besonderheiten einzelner Krankheitsbilder – 653
    - Literatur – 658
  
- 39.5 Zentrale pontine Myelinolyse – 660**
  - Literatur – 665
  
- 39.6 Basalganglienerkrankungen in der Intensivmedizin – 665**
  - 39.6.1 Intensivmedizinische Komplikationen von Basalganglienerkrankungen – 665
  - 39.6.2 Unwillkürliche Bewegungsstörungen im Rahmen anderer intensivpflichtiger Erkrankungen – 669
    - Literatur – 671
  
- 39.7 Neuroendokrinologie – 672**
  - 39.7.1 Hypothalamisch-hypophysäre Hormonachsen – 672
  - 39.7.2 Wasserhaushalt und Hyponatriämie – 673
    - Literatur – 677

### 39.1 Neurologische Komplikationen bei Organtransplantation

C.S. Padovan, H.-J. Kolb, A. Straube



Bei fortgeschrittenem Organversagen von Niere, Herz, Leber oder Lunge stellt eine Organtransplantation meist das einzige kurative Therapieverfahren dar. Auch eine Knochenmarkstransplantation wird bei sonst unheilbaren Leukämien oder Lymphomen eingesetzt. Nach Organtransplantation treten bei 30–60% der Patienten neurologische Komplikationen auf. Differenzialdiagnostisch müssen vorbestehende, durch die Grunderkrankung bedingte, Störungen von intraoperativen Komplikationen, von metabolisch bedingten neurologischen Störungen und von Nebenwirkungen der notwendigen immunsuppressiven Medikation abgegrenzt werden. Immunsuppressiva können dabei sowohl eine direkte Neurotoxizität als auch indirekt vermehrt Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) und sekundäre ZNS-Malignome verursachen. Während metabolische Enzephalopathien oder opportunistische ZNS-Infektionen bei allen Patienten nach Transplantation etwa gleich häufig auftreten können, sind andere neurologische Syndrome für bestimmte Organtransplantationen typisch.

#### ■■■ Symptome

In der Akutphase nach Transplantation ist die klinisch-neurologische Beurteilbarkeit der Patienten durch Analgosedierung und schwerkranken Allgemeinzustand stark eingeschränkt. Bei den häufig medikamentös oder metabolisch-enzephalopathisch bewusstseinsgestörten Intensivpatienten weisen eine Zunahme der Komatiefe, fokale oder generalisierte motorische epileptische Anfälle, asymmetrische Schmerzabwehr, Pupillenstörungen oder spezielle Okulomotorikbefunde (z. B. vertikale Bulbusdivergenz) auf ZNS-Komplikationen hin.

Bei postoperativ wachen Patienten können sich neurologische Komplikationen mit unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, leichten deliranten oder psychotischen Episoden, milden Bewusstseinsstörungen oder epileptischen Anfällen manifestieren. Ursächlich kommen zerebrovaskuläre Komplikationen, ZNS-Infektionen, metabolische Störungen oder eine pharmakogene Neurotoxizität in Frage, wobei bestimmt neurologische Symptome für bestimmte Transplantationen typisch sind (■ Tab. 39.1).

#### ■■■ Diagnostik

Einen Überblick über die Differenzialdiagnosen bei Organtransplantierten, geordnet nach klinischen Leitsymptomen, gibt ■ Tab. 39.2.

Zur differenzialdiagnostischen Einordnung von klinischen Syndromen nach Transplantation werden bildgebende, labor-

■ Tab. 39.1. Spezifische und relativ häufige (in Klammern) Komplikationen nach Organtransplantation

| Transplantation | Komplikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leber           | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Hirnödem/intrakranielle Drucksteigerung bei akutem Leberversagen</li> <li>— Intrakranielle Blutung bei Gerinnungsstörung</li> <li>— Zentrale pontine oder extrapontine Myelolyse</li> <li>— Läsion des Plexus brachialis</li> <li>— (Pulmonale und ZNS-Aspergillose)</li> </ul>                                         |
| Knochenmark     | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Intrakranielle Blutung bei Thrombopenie</li> <li>— Bakterielle ZNS-Infektion (initial)</li> <li>— Virale ZNS-Infektion (v. a. Herpes-Viren)</li> <li>— Leukenzephalopathie</li> <li>— Neurologische Manifestationen einer Graft-versus-host-Reaktion: Myasthenie, Myositis, Polyneuropathie, ZNS-Beteiligung</li> </ul> |
| Niere           | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Läsion des N. femoralis und N. cutaneus femoris lateralis</li> <li>— Hypertensive Enzephalopathie</li> <li>— Enzephalopathie bei akuter Organabstoßung</li> </ul>                                                                                                                                                       |
| Herz            | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Perioperative zerebrale Embolie</li> <li>— Globale zerebrale Hypoxie</li> <li>— Läsion des N. phrenicus oder Plexus brachialis</li> <li>— Aseptische Meningitis nach OKT3 (ZNS-Lymphom)</li> </ul>                                                                                                                      |
| Lunge           | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Luftembolie</li> <li>— s. Herztransplantation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Pankreas        | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Angiopathie</li> <li>— Karpaltunnelsyndrom</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |

chemische, mikrobiologische und elektrophysiologische Untersuchungen benötigt.

Mit Computer- oder Magnetresonanztomographie (MRT) können ischämische Infarkte, intrakranielle Blutungen, Hirnabszesse, Granulome, Marklagerveränderungen oder ein Hirnödem nachgewiesen werden.

Neben der Bestimmung von systemischen Entzündungszeichen, Gerinnungsparametern, Nierenretentionswerten, Elektrolytkonzentrationen, Glukose und Ammoniak muss ggf. der Ciclosporin- bzw. Tacrolimuspiegel untersucht werden.

Die Liquordiagnostik sollte neben Routineparametern mikrobiologisch-serologische Untersuchungen auf Bakterien und Pilze (Ausstrich, Kultur, ggf. Antigennachweis) beinhalten, bei Verdacht muss auch eine virale Genese (PCR, Antikörperindex) untersucht werden.

Systemische, meist pulmonale Infektionen (*Aspergillus*, *Nocardia*, *Cryptococcus*) bedingen häufig eine sekundäre ZNS-Infektion, weshalb sie bei entsprechendem Verdacht ausgeschlos-

■ **Tab. 39.2.** Differenzialdiagnose von neurologischen Leitsymptomen nach Organtransplantation

| Symptom                        | Ätiologie              | Risikofaktor (nach Transplantation von ...)                                                                                                                                            |
|--------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akutes Koma                    | Intrazerebrale Blutung | Thrombopenie (KMT, LTX), Gerinnungsstörung (LTX, KMT)                                                                                                                                  |
|                                | Zerebrale Ischämie     | Kardiale Embolie (HTX), Endokarditis (KMT), Luftembolie (HTX, LuTX)                                                                                                                    |
|                                | Status epilepticus     | Metabolische Entgleisung, Neurotoxizität, ZNS-Infektion                                                                                                                                |
| Progrediente Vigilanzminderung | Metabolisch            | Hepatische Enzephalopathie (LTX, sekundäres Organversagen), Urämie (NTX), Hypomagnesiämie                                                                                              |
|                                | Neurotoxizität         | Ciclosporin/Tacrolimus (LTX, HTX)                                                                                                                                                      |
|                                | ZNS-Infektion          | Meningitis: <i>Listerien</i> , <i>Cryptococcus</i> ; Enzephalitis: <i>CMV</i> , <i>HSV</i> , <i>VZV</i> ; Zerebritis/Abszess: <i>Aspergillus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Nocardia</i> |
|                                | Myelinolyse            | Hyponatriämie (LTX)                                                                                                                                                                    |
| Postoperatives Koma            | Zerebrale Hypoxie      | Intraoperative Komplikation (HTX, LuTX)                                                                                                                                                |
|                                | Hirndruck              | Hirnödem (LTX)                                                                                                                                                                         |
|                                | Medikamentös           | Sedierungsüberhang                                                                                                                                                                     |
|                                | Myelinolyse            | s. o.                                                                                                                                                                                  |
|                                | Ischämie/Blutung       | s. o.                                                                                                                                                                                  |
| Fokalneurologie                | Ischämie/Blutung       | s. o.                                                                                                                                                                                  |
|                                | ZNS-Infektion          | Abszess: <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>PML</i>                                                                                                         |
|                                | Neurotoxizität         | Ciclosporin/Tacrolimus (kortikale Blindheit)                                                                                                                                           |
| Anfälle                        | Neurotoxizität         | Ciclosporin/Tacrolimus                                                                                                                                                                 |
|                                | Metabolisch            | Urämie, Leberversagen, Hypo-/Hypernatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypo-/Hyperglykämie                                                                                        |
|                                | Ischämie/Blutung       | s. o.                                                                                                                                                                                  |
|                                | ZNS-Infektion          | s. o.                                                                                                                                                                                  |
| Meningismus                    | Meningitis (Erreger)   | Immunsuppression (KMT): <i>Listerien</i> , <i>Cryptococcus</i>                                                                                                                         |
|                                | Aseptische Meningitis  | OKT3 (HTX)                                                                                                                                                                             |
| Kopfschmerzen                  | Medikamentös           | Ciclosporin, Tacrolimus, OKT3                                                                                                                                                          |
|                                | Meningitis             | s. o.                                                                                                                                                                                  |
| Tetraparese                    | Medikamentös           | Muskelrelaxanzienüberhang, Myopathie (Steroide)                                                                                                                                        |
|                                | Neuropathie            | Critical-illness-Polyneuropathie, Guillain-Barré-Syndrom                                                                                                                               |
|                                | Myopathie              | Critical-illness-Myopathie, Myositis                                                                                                                                                   |
| Tremor (Ataxie)                | Neurotoxizität         | Ciclosporin/Tacrolimus                                                                                                                                                                 |
|                                | Enzephalopathie        | Organversagen (LTX, NTX)                                                                                                                                                               |
|                                | ZNS-Infektion          | Viral, Legionellen                                                                                                                                                                     |

KMT Knochenmarkstransplantation, LTX Lebertransplantation, HTX Herztransplantation, NTX Nierentransplantation, LuTX Lungentransplantation, CMV Cytomegalievirus, HSV Herpes-simplex-Virus, VZV Varizella-Zoster-Virus, PML progressive multifokale Leukenzephalopathie.

sen oder bestätigt werden müssen. Bei vermutetem non-konvulsiven Status oder bei epileptischen Anfällen ist eine Elektroenzephalographie notwendig.

### 39.1.1 Transplantatunabhängige neurologische Komplikationen

Patienten nach Transplantation benötigen eine lebenslängliche medikamentöse Immunsuppression, um eine Organabstoßung zu verhindern. Lediglich nach Transplantationen zwischen eigenen Zwillingen (syngene Tx) und bei manchen Patienten nach Knochenmarktransplantation (die 1–2 Jahre nach Transplantation eine Toleranz entwickeln) sind keine Immunsuppressiva notwendig. Daher kommen als transplantatunabhängige neurologische Komplikationen infolge der Immunsuppressiva die direkte Neurotoxizität, das vermehrte Auftreten von ZNS-Infektionen und von epileptischen Anfällen sowie die – insgesamt seltene – Induktion von ZNS-Malignomen vor.

#### Neurotoxizität der Immunsuppressiva Ciclosporin

Ciclosporin A (Sandimmun, Cicloral) wird nach Transplantation zur chronischen Immunsuppression und auch zur Therapie der akuten Organabstoßung seit vielen Jahren eingesetzt. Ciclosporin supprimiert als Calcineurininhibitor T-Helfer-Zellen und zytotoxische T-Zellen indem die Produktion und Freisetzung von Interleukin 2 und anderen Zytokinen reduziert wird. Systemische Nebenwirkungen sind Nephro- und Hepatotoxizität sowie die Induktion einer arteriellen Hypertonie.

#### ■ ■ ■ Ätiologie und Symptomatik

Neurologische Komplikationen unter Ciclosporin A treten bei 15–40% der Patienten auf. Ein isolierter Tremor (40%), Kopfschmerzen (10–20%) und distale Parästhesien (nur bei ausgeprägter Klinik ist eine kombinierte demyelinisierende und axonale Neuropathie elektrophysiologisch nachweisbar) kommen am häufigsten vor. Schwere neurologische Nebenwirkungen entwickeln etwa 5% der Patienten, wobei 2 unterschiedliche klinische Bilder vorkommen.

- Eine akute Neurotoxizität kann innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach Transplantation als Enzephalopathie mit Kopfschmerzen, Dysarthrie, depressiven oder manischen Symptomen, visuellen Halluzinationen, kortikaler Blindheit, Anfällen oder einer Vigilanzminderung auftreten.
- Wochen bis Monate nach Transplantation kann sich eine Ciclosporinneurotoxizität als subakutes motorisches Syndrom mit Hemi-, Para- oder Tetraparese manifestieren, das von zerebellärem Tremor, Ataxie und kognitiver Einschränkung begleitet sein kann.

Ciclosporin ist epileptogen, führt spiegelabhängig bei 2–6% der Patienten zu fokalen oder generalisierten Anfällen und kann bei

Überdosierung einen schwer behandelbaren Status epilepticus verursachen.

Ätiologisch wird für den ciclosporininduzierten Tremor eine Sympathikusaktivierung postuliert, Kopfschmerzen sind durch eine NO-Freisetzung verursacht, während bei schweren Neurotoxizitätssyndromen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke diskutiert wird. Die Ciclosporinserumwerte liegen bei Patienten mit einer Neurotoxizität häufig noch im oberen therapeutischen Bereich, zu hohe Spiegel verursachen aber regelhaft Nebenwirkungen.

#### Wichtig

Eine Neurotoxizität tritt vermehrt bei Hypocholesterinämie, Hypomagnesiämie, Therapie mit  $\beta$ -Lactamantibiotika, hochdosierter Steroidmedikation, arterieller Hypertonie und Urämie auf.

Eine vorausgegangene Bestrahlung oder eine Mikroangiopathie, die nach Knochenmarktransplantation vorkommen kann, erhöhen das Risiko einer Neurotoxizität.

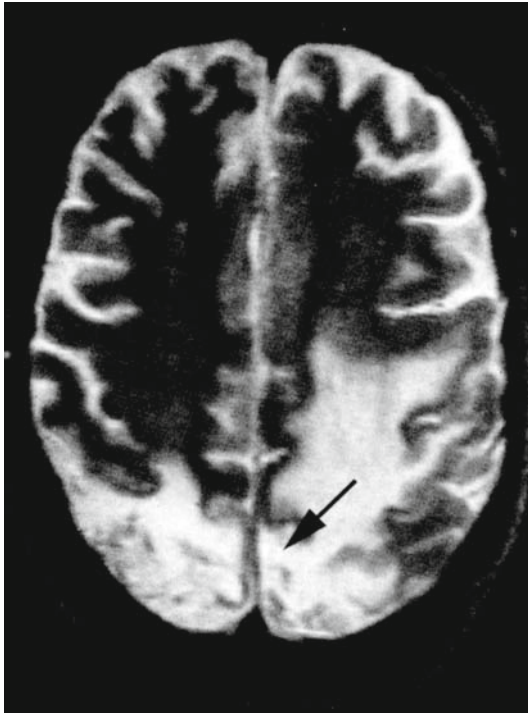
#### ■ ■ ■ Diagnostik und Therapie

Bei Patienten mit Ciclosporinneurotoxizität können bildgebend typischerweise parietoookkzipitale, konfluierende Marklagerveränderungen ohne KM-Aufnahme nachgewiesen werden (■ Abb. 39.1), wobei die Magnetresonanztomographie mit Flair-gewichteten Sequenzen die sensitivste Methode darstellt. Als unspezifischer, aber doch regelhaft vorhandener Liquorbefund findet sich bei Patienten mit Neurotoxizität eine Schrankstörung.

Die Behandlung dieser direkten Ciclosporinnebenwirkungen besteht bei leichteren Formen in einer Dosisreduktion, bei schwerer Neurotoxizität muss die Immunsuppression auf Tacrolimus oder – sofern möglich – auf Mycophenolat mofetil oder Sirolimus (s. u.) umgestellt werden. Daneben muss eine normotone Blutdruckeinstellung und eine Korrektur metabolischer Störungen (Clearance, Magnesium, Cholesterin) angestrebt werden. Epileptische Anfälle sollten wegen der geringeren Enzyminduktion vorzugsweise mit Valproat, Gabapentin oder Levetiracetam behandelt werden. Bei isolierten Kopfschmerzen wird ein Therapieversuch mit Propanolol empfohlen. Bei rechtzeitigem Absetzen sind die meisten Ciclosporinnebenwirkungen reversibel.

#### Tacrolimus

Tacrolimus (FK 506, Prograf) wird zunehmend anstelle von Ciclosporin zur chronischen Immunsuppression nach Nieren-, Leber- oder Herztransplantation eingesetzt, da bei ciclosporinähnlichem Wirkmechanismus (Calcineurininhibitor) eine stärkere Immunsuppression mit einer geringeren Abstoßungsrate erreicht wird. Systemische Nebenwirkungen wie Nephro- oder Hepatotoxizität und auch neurologische Komplikationen treten



■ **Abb. 39.1.** Okzipital betonte multifokale Marklagerveränderungen in Folge einer Ciclosporinbehandlung bei einem 35-jährigen Patienten nach Knochenmarktransplantation (T2-gewichtetes MRT).

etwas häufiger als unter Ciclosporin auf, eine Hypertonie wird seltener induziert.

### ■ ■ ■ Ätiologie und Symptomatik

Eine Neurotoxizität kommt bei etwa 30–50% der Organtransplantierten vor und äußert sich mit Kopfschmerzen, Parästhesien, Tremor, Ängstlichkeit, Unruhe, Alpträumen und Schlafstörungen.

Schwerwiegendere neurologische Komplikationen wie Verwirrtheit, Dysarthrie, epileptische Anfälle, Enzephalopathien, apraktische Störungen, akinetischer Mutismus und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma treten bei etwa 5% der Patienten meist während der initialen Aufsättigungsphase auf. Unter Tacrolimus kommen schwere demyelinisierende Polyneuropathien vor, die sich – in Analogie zu einer CIDP – nach Steroidtherapie, Immunglobulingabe sowie nach Umstellung der Immunsuppression auf Ciclosporin dauerhaft besserten; differenzialdiagnostisch muss eine Polyradikulitis bei *Cytomegalie-Virus*- (CMV-)Infektion ausgeschlossen werden.

### ■ ■ ■ Diagnostik und Therapie

Kernspintomographisch kommen bei Patienten mit Tacrolimusneurotoxizität multifokale Marklagerveränderungen zur

Darstellung. Diese treten oft mit etwas Latenz zur Klinik auf, haben – im Gegensatz zu Ciclosporin – teilweise eine KM-Aufnahme und sind nicht typischerweise um die Hinterhörner, sondern mehr im subkortikalen Marklager lokalisiert. Differenzialdiagnostisch muss – neben vaskulären oder infektiösen Erkrankungen – bei Lebertransplantierten eine extrapontine Myelinolyse abgegrenzt werden.

Die Mehrzahl der tacrolimusassoziierten neurologischen Störungen ist nach Umsetzen oder Dosisreduktion reversibel, Marklagerveränderungen sind nur variabel rückbildungsfähig und können trotz gebesserter Klinik persistieren.

### Mycophenolat mofetil

Mycophenolat mofetil (CellCept) wird meist als additives Immunsuppressivum nach Organtransplantation zur Reduktion der Abstoßungsrate eingesetzt, da es als Antimetabolit neben T-Zellen auch die Proliferation von B-Zellen und die Antikörperproduktion von Plasmazellen supprimiert. Systemische Nebenwirkungen treten in Form von Leukopenien, gastrointestinalen Beschwerden und einer möglicherweise erhöhten Rate viraler Infektionen (v. a. CMV; ► Kap. 35) auf.

Eine Neurotoxizität wurde bislang nur vereinzelt beschrieben, in möglichem Zusammenhang mit Mycophenolat mofetil traten Kopfschmerzen, Tremor, Benommenheit, Schlafstörungen, Depressionen und Parästhesien auf.

### Sirolimus

Sirolimus (Rapamune) ist seit kurzem zur Immunsuppression zugelassen: Vorteile dieses mTOR-Inhibitors sind die fehlende Nephrotoxizität und die – aufgrund eines antiangiogenetischen Effekts – möglicherweise geringere Induktion von Sekundärmalignomen im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva.

Systemische Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Anämie, Thrombozytopenie, Gelenkschmerzen, Hyperlipidämie und Hypokaliämie. Neurologische Komplikationen unter Sirolimus wurden bislang kaum berichtet, weshalb Patienten mit Neurotoxizität unter Ciclosporin oder Tacrolimus von einer Umstellung auf Sirolimus profitieren können. Für das ähnlich wirkende Everolimus sind bislang keine systematischen neurologischen Nebenwirkungen beschrieben.

### Steroide

Glukokortikoide werden sowohl zur chronischen Immunsuppression als auch zur Therapie einer akuten Organabstoßung eingesetzt. Da Steroide nicht selektiv auf die zelluläre und humorale Immunität wirken, besteht ein höheres Risiko opportunistischer Infektionen. Sonstige systemische Steroidnebenwirkungen werden als bekannt vorausgesetzt und hier nicht dargestellt.

### ■ ■ ■ Symptomatik

Die häufigsten neurologischen Steroidnebenwirkungen sind Myopathien und psychiatrische Symptome. Wahrscheinlich

50% der mit mittelhohen Steroiddosen behandelten Patienten entwickeln nach 4–6 Wochen eine Myopathie mit proximalen, zunächst hüftbetonten Paresen. Bei symptomatischen Patienten ist eine Dosisreduktion nur selten möglich, weshalb ein Umsetzen auf ein nicht fluoriertes Steroid versucht werden kann. Die Rückbildung einer Steroidmyopathie ist erst 2–8 Monate nach Absetzen zu erwarten. Eine Stimmungsaufhellung tritt fast regelmäßig unter Steroidtherapie auf, daneben finden sich milde psychiatrische Symptome wie Unruhe, Ängstlichkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Eine Steroidpsychose findet man bei etwa 3% der Patienten, wobei affektive Störungen, schizophrene oder delirante Bilder vorkommen können.

### ■■■ Therapie

Therapeutisch sollten Steroide abgesetzt oder zumindest auf Dexamethason umgesetzt werden, eine symptomatische Gabe von Neuroleptika, Valproinsäure (bei manischen Bildern) oder Sedativa kann notwendig sein. Bei Tagesdosen über 30 mg Prednisolonäquivalent tritt selten eine epidurale Lipomatose mit Kompression des Myelons oder der Cauda equina auf, die sich klinisch mit Rückenschmerzen, radikulären Syndromen oder einer Myelopathie manifestieren kann.

Therapeutisch kann eine neurochirurgische Dekompression und Resektion notwendig werden, es sind aber auch Besserungen nach Absetzen der Steroide berichtet worden.

### Azathioprin

Azathioprin (Imurek) wird selten als Antimetabolit zur chronischen Immunsuppression eingesetzt und supprimiert die zelluläre und humorale Immunität. Hauptnebenwirkungen sind die Myelosuppression und die Hepatotoxizität. Direkte neurotoxische Nebenwirkungen sind bisher nicht beschrieben.

### Thalidomid

Thalidomid wird bei Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) nach Knochenmarktransplantation als zusätzliches Immunsuppressivum gegeben und kann schwere, z. T. irreversible schmerzhafte axonale Polyneuropathien und selten auch Bewusstseinsstörungen verursachen.

### Immunsuppressiva bei akuter Abstoßung

**OKT3**, ein monoklonaler anti-T-Zell-Antikörper, wird zur initialen Induktion einer Immunsuppression und zur Therapie der akuten Abstoßung eingesetzt. Durch OKT3-Bindung am CD3-Antigen werden T-Zellen supprimiert, aber auch Zytokine (z. B. TNF- $\alpha$ ) freigesetzt, was systemisch zu Fieber, Husten und gastrointestinalen Beschwerden führen kann. Mit einer Latenz von 24–72 Stunden entwickeln 2–14% der Patienten nach OKT3-Gabe neurologische Nebenwirkungen. Meistens liegt eine aseptische Meningitis mit Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteife und Liquorpleozytose vor. Dieses meningitische Syndrom tritt nach Steroidvorbehandlung kaum auf, und bildet sich – negative Liquorkulturen vorausgesetzt – auch unter weiterer OKT3-Ga-

be nach wenigen Tagen zurück. Seltener entwickeln Patienten nach OKT3 ein enzephalopathisches Syndrom mit Fieber, Apathie, erhöhtem Muskeltonus, Liquorpleozytose und einem Hirn-ödem (vereinzelt sind auch Patienten mit subkortikalen, KM-aufnehmenden Läsionen beschrieben), das sich meist langsamer über 2–3 Wochen ebenfalls unabhängig von der Fortführung der OKT3-Behandlung rückbildet.

Polyklonale Pferde-, Ziege- oder Kaninchenantiseren gegen Thymozyten (**ATG**) oder Lymphozyten (**ALG**) werden selten bei akuter Abstoßung und zur initialen Induktion einer Immunsuppression eingesetzt. Nach ATG oder ALG kann eine Serumkrankheit als systemische Nebenwirkung auftreten. Durch eine ATG/ALG induzierte Zytokinfreisetzung können selten Symptome ähnliche einer OKT3-Neurotoxizität auftreten.

### ZNS-Infektionen

Patienten nach Organtransplantation sind durch die medikamentöse Immunsuppression, durch perioperative Eintrittspforten wie zentrale Venenkatheter, Beatmungstubus und Portsysteme sowie durch eine häufig eingeschränkte Abwehrlage in Folge der Grunderkrankung (Diabetes mellitus, Urämie) vermehrt gefährdet, infektiologische Komplikationen zu entwickeln (► Kap. 35).

Durch den Einsatz lymphozytenspezifischer Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, durch die selektive perioperative Darmdekontamination und die prophylaktische Gabe von Fluconazol, Aciclovir und CMV-Hyperimmunglobulin bei Risikopatienten konnte die infektiologische Komplikationsrate reduziert werden.

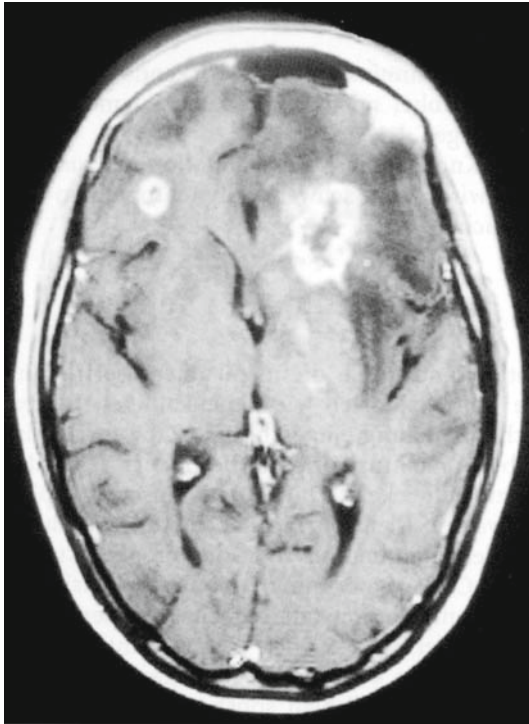
ZNS-Infektionen treten kumulativ bei etwa 5–10% aller Organtransplantierten auf und haben eine Mortalität von 44–77%. Bei Patienten nach Organtransplantation können sonst typische klinische Zeichen wie Fieber oder Meningismus fehlen, ferner kann initial die Beurteilbarkeit (postoperative Analgosedierung, Organversagen) eingeschränkt sein.

### ■■■ Symptomatik und Diagnostik

Diagnostisch relevant kann das Vorhandensein einer systemischen Infektion mit möglicher Streuung ins ZNS, das klinische Syndrom und der zeitliche Abstand zwischen Transplantation und Auftreten der ZNS-Infektion sein: So ist bei einer zerebralen *Aspergillus*- oder *Nocardia-asteroides*-Infektion regelmäßig ein pulmonaler Primärbefall nachzuweisen, bei *Cryptococcus-neoformans*-Meningitis liegt oft eine Hautinfektion oder eine Pneumonie vor.

Das klinische Syndrom gibt differenzialdiagnostische Hinweise, da eine **akute Meningitis** häufig durch *Listeria monocytogenes*, eine **subakute** oder **chronische Meningitis** im Allgemeinen durch *Cryptococcus* oder andere Pilze verursacht wird. Eine **Enzephalitis** kann durch viele Erreger bedingt sein, wobei eine langsam progrediente kognitive Einschränkung mit Fokalneurologie typischerweise durch eine *JC-Papovavirus*-Infektion (progressive multifokale Leukenzephalopathie, PML) ver-





■ **Abb. 39.2.** Zerebrale Aspergillose bei einer 22-jährigen Patientin nach Knochenmarkstransplantation: Multiple, meist raumfordernde und ringförmig kontrastmittelanreichernde Herde (T1-gewichtetes MRT nach Gadolinium-Gabe).

ursacht wird. Beschrieben sind als weitere Enzephalitiserreger u. a. *HSV*, *VZV*, *CMV*, *HHV6*-, *HHV7*-, *HHV8*-, *BK-Virus* und *Adenoviren*. Fokale raumfordernde entzündliche Herde oder Abszesse werden häufig durch eine Infektion mit *Aspergillus* (■ Abb. 39.2), *Toxoplasma gondii*, *Listeria* oder *Nocardia* verursacht.

Auch der zeitliche Abstand zwischen Transplantation und Auftreten der ZNS-Infektion gibt Anhaltspunkte über den möglichen Erreger: Innerhalb des ersten Monats nach Transplantation kommen perioperative Wund- oder Katheterinfektionen sowie pulmonale und urogenitale Infektionen (Bakterien, *Candida*) vor, die nur extrem selten als septische Herdenzephalitis das ZNS involvieren. Vereinzelt treten innerhalb des ersten Monats reaktivierte oder durch das Transplantat übertragene ZNS-Infektionen oder auch opportunistische ZNS-Infektionen (v. a. *Aspergillus*) auf.

#### Wichtig

Das Risiko von ZNS-Infektionen ist 1–6 Monate nach Transplantation aufgrund der ausgeprägten medikamentösen Immunsuppression am höchsten.

In diesem Zeitraum sind *Listeria*, *Aspergillus* und *Nocardia* die häufigsten opportunistischen Erreger. Liegt die Transplantation länger als 6 Monate zurück, können latente Infektionen, z. B. in Form einer CMV-Chorioretinitis mit zusätzlicher ZNS-Beteiligung oder als Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziiertes ZNS-Lymphom, manifest werden.

#### Wichtig

Ein überdurchschnittlich hohes Risiko von ZNS-Infektionen besteht bei hochdosierten Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin, Steroide) und zusätzlicher Abstoßungstherapie mit OKT3, ATG oder ALG.

Ein mittleres Risiko haben Patienten mit systemischen viralen Infektionen (CMV, EBV, Hepatitis), nachdem diese die Abwehrlage zusätzlich verschlechtern. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit minimaler Immunsuppression und komplikationslosem Verlauf nach Transplantation (keine Abstoßung) nur ein gering erhöhtes Risiko von ZNS-Infektionen, das Erregerspektrum ist dann dem von Nichtimmunsupprimierten vergleichbar.

#### ■ ■ ■ Therapie

Die Therapie von ZNS-Infektionen nach Organtransplantation im Überblick ■ Tab. 39.3.

Bei der Auswahl und Dosierung der Chemotherapie ist eine additive nephrotoxische Wirkung z. B. von Aciclovir, Aminoglykosiden, Fluconazol oder Amphotericin B zusammen mit den Immunsuppressiva Ciclosporin oder Tacrolimus zu beachten.

#### Epileptische Anfälle

Epileptische Anfälle, die bei 4–16% der Organempfänger auftreten, werden ätiologisch meist durch Medikamente (Ciclosporin, Tacrolimus), metabolische Störungen sowie hypoxisch-ischämische ZNS-Läsionen ausgelöst. Die hypoxiebedingten Anfälle treten perioperativ innerhalb der ersten Woche v. a. nach Herz- oder Lebertransplantation auf. ZNS-Infektionen, ischämische Infarkte oder Tumoren sind seltener Auslöser von Anfällen.

Epileptische Anfälle sistieren häufig nach Dosisreduktion des Immunsuppressivums, nach Korrektur einer metabolischen Störung oder nach Behandlung einer Infektion, weshalb eine antiepileptische Dauermedikation nicht vorschnell begonnen werden soll. Akut werden Anfälle oder ein Status epilepticus mit Benzodiazepinen in üblicher Weise (► Kap. 38) behandelt.

#### Wichtig

Wird eine Dauermedikation wegen rezidivierenden epileptischen Anfällen notwendig, sind bei Antikonvulsiva, wie Phenytoin oder Carbamazepin, durch deren Enzyminduktion der hepatischen Cytochrom-P450-Oxygenase, höhere Immunsuppressivadosen (Ciclosporin, Tacrolimus) notwendig.

| ■ Tab. 39.3. Therapie häufiger ZNS-Infektionen nach Transplantation |                                                         |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Erreger                                                             | Syndrom/Lokalisation                                    | Therapie                                                                               |
| <b>Protozoen</b>                                                    |                                                         |                                                                                        |
| Toxoplasma                                                          | Fokale Enzephalitis                                     | Pyrimethamin + Sulfadiazin (+ Folsäure) oder Pyrimethamin + Clindamycin (+ Fs)         |
| <b>Pilze</b>                                                        |                                                         |                                                                                        |
| Candida spp.                                                        | Akute Meningitis, Hirnabszess                           | Fluconazol oder Amphotericin B + Flucytosin (oder nach Antibiogramm)                   |
| Aspergillus spp.                                                    | Hirnabszess, hämorrhagische fokale Enzephalitis         | Voriconazol, Caspofungin (?), Amphotericin B + Flucytosin                              |
| Cryptococcus                                                        | Subakute/chronische Meningitis                          | Initial Amphotericin B + Flucytosin, dann Fluconazol (Erhaltungstherapie)              |
| <b>Bakterien</b>                                                    |                                                         |                                                                                        |
| Gramnegative Bakterien                                              | Akute Meningitis, Hirnabszess                           | Meropenem, nach Antibiogramm                                                           |
| Listeria                                                            | Akute Meningitis, Enzephalitis (Hirnstamm), Hirnabszess | Ampicillin + Gentamicin, alternativ Trimethoprim-Sulfamethoxazol                       |
| Nocardia                                                            | Multiple Hirnabszesse                                   | Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Cefotaxim (oder nach Antibiogramm), ggf. Abszessdrainage |
| <b>Viren</b>                                                        |                                                         |                                                                                        |
| Varizella-zoster-Virus                                              | Enzephalitis, Vaskulitis                                | Aciclovir                                                                              |
| Herpes-simplex-Virus                                                | Enzephalitis (auch atypische E.)                        | Aciclovir, Steroide (?)                                                                |
| Cytomegalievirus                                                    | Enzephalitis                                            | Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir (?)                                                  |
| Epstein-Barr-Virus                                                  | Enzephalitis                                            | Aciclovir (?), Ganciclovir (?)                                                         |
| HHV6                                                                | Enzephalitis (oft limbische E.)                         | Ganciclovir, Foscarnet (?)                                                             |
| JC-Virus (PML)                                                      | Subakute Enzephalitis                                   | Reduktion der Immunsuppression (?), Cidofovir (?), (Cytosinarabinosid wirkungslos)     |

Nicht durch Studien gesicherte Therapieformen sind durch den Zusatz (?) markiert.

Obwohl in einigen Zentren epileptische Anfälle trotzdem primär mit **Phenytoin** behandelt werden, gilt **Valproat** meist als Mittel der Wahl, nachdem es den hepatischen Ciclosporinmetabolismus nicht induziert und auch intravenös gegeben werden kann. Neben der Gefahr einer Enzephalopathie beim Aufdosieren hat Valproat aber den Nachteil einer potenziellen Hepatotoxizität, weshalb es nach Lebertransplantation nur ungern gegeben wird.

**Levetiracetam** (Keppra) und **Gabapentin** (Neurontin) stellen wegen der fehlenden Enzyminduktion, der seltenen Nebenwirkungen und der Wirksamkeit bei fokalen und sekundär generalisierten epileptischen Anfällen sinnvolle Alternativen dar, wobei für diese relativ neuen Antikonvulsiva bisher nur kasuistische Erfahrungen zum Einsatz bei Patienten nach Organtrans-

plantation publiziert worden sind. Wegen ihrer vorwiegend renalen Ausscheidung muss die Nierenfunktion bei der Dosierung berücksichtigt und auch im Verlauf kontrolliert werden.

### Sekundäre lymphoproliferative Erkrankungen

Systemische lymphoproliferative Erkrankungen treten bei 0,5–4% der Organtransplantierten auf, wobei in dieser heterogenen Gruppe Hauttumoren am häufigsten vorkommen und histologisch »benigne« polyklonale lymphoide Hyperplasien bis hin zum malignen Lymphom nachzuweisen sind. In der Mehrzahl der Fälle wurde EBV-DNA und EBV-Transkriptionsprodukte in den lymphoiden Zellen nachgewiesen.



### ■ ■ ■ Ätiologie, Symptomatik, Diagnostik

Daher wird ätiologisch eine virale B-Zell-Transformation durch EBV angenommen, wobei die maligne Transformation infolge der chronischen Immunsuppression nicht unterdrückt werden kann. Möglicherweise stellt eine Infektion mit CMV einen zusätzlichen Risikofaktor dar.

Eine ZNS-Beteiligung kommt bei 15–25% der Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation vor, wobei häufig ein isoliertes ZNS-Lymphom vorliegt. Der überproportional hohe Anteil an ZNS-Lymphomen kann durch die besondere immunologische Situation des Gehirns erklärt werden, da dort viral transformierte B-Zellen besser persistieren können.

Klinisch findet man bei einer lymphoproliferativen ZNS-Erkrankung häufig kognitive Störungen und fakultativ eine Fokalneurologie. Die Bildgebung zeigt Signalveränderungen mit KM-Aufnahme, die Ausdehnung kann multifokal und auch meningeal sein, vorwiegend betroffen sind die tiefen Hirnregionen und das subependymale Marklager. Die Diagnose muss bioptisch gesichert werden.

### ■ ■ ■ Therapie

Therapeutisch kann eine Reduktion der Immunsuppression und eine Behandlung mit Aciclovir oder Interferon- $\alpha$  versucht werden, letztlich müssen systemische EBV-Lymphome fast immer mit einer hochdosierten Chemotherapie behandelt werden.

Zu ZNS-Lymphomen nach Organtransplantation liegen keine größeren Therapiestudien vor, es wird aber ein Vorgehen wie bei primären ZNS-Lymphomen mit initialer systemischer Chemotherapie und evtl. anschließender Radiatio (z. B. aktuelle Hochdosis-Methotrexattherapie-Protokolle; ► Kap. 37) empfohlen.

Kasuistische Berichte über Remissionen nach intrathekaler Chemotherapie oder intrathekaler Gabe von Anti-B-Zell-Antikörpern über ein Ommaya-Reservoir müssen noch an einer größeren Fallzahl evaluiert werden. Die systemische Gabe von Rituximab (anti-B-Zell-Antikörper) in Kombination mit Temozolamid wird gerade untersucht. Die Prognose ist in Abhängigkeit vom histologischen Malignitätsgrad sehr schlecht, die Mortalität bei ZNS-Lymphomen dürfte deutlich über den für systemische lymphoproliferative Erkrankungen (Mortalität 36–72%) genannten Zahlen liegen.

## 39.1.2 Transplantatspezifische neurologische Komplikationen

Die bisher beschriebenen Syndrome und Erkrankungen treffen als unspezifische Komplikationen für alle Organtransplantationen zu. Daneben kommen transplantatspezifische neurologische Komplikationen vor, die entweder durch die operative Problematik oder durch eine besondere metabolische oder

immunologische Situation, wie nach Leber- oder Knochenmarktransplantation, bedingt sind.

### Lebertransplantation

Lebertransplantationen werden bei fortgeschrittenem Organversagen infolge viraler Hepatitis, alkoholischer und primär biliärer Zirrhose, hepatozellulären Karzinomen, M. Wilson und bei einer Reihe von kongenitalen Lebererkrankungen durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Transplantation haben die meisten Patienten eine metabolische Enzephalopathie und eine Polyneuropathie.

Bei etwa 50% der Patienten mit akutem Leberversagen und einer Enzephalopathie Grad III–IV tritt ein diffuses Hirnödem mit intrakranieller Drucksteigerung auf, das sich unter aggressiver Behandlung mit Osmotherapie und Barbituraten vorübergehend zurückbilden kann, so dass wieder eine Notfalltransplantation möglich wird.

Die Indikation zu einer invasiven perioperativen Hirndruckmessung sollte in Anbetracht der häufigen Blutungskomplikationen zurückhaltend gestellt werden. Während der Transplantation können durch hohen intraoperativen Blutverlust Hypotensionsphasen sowie durch die dann notwendige Blut- und Volumensubstitution Schwankungen im Elektrolythaushalt auftreten.

Neurologische Komplikationen nach Lebertransplantation traten in größeren Serien bei 20–30% der Patienten auf. Am häufigsten lag eine metabolische oder immunsuppressiva-bedingte Enzephalopathie vor, daneben traten epileptische Anfälle, Plexus- und periphere Nervenläsionen, ischämische Hirninfarkte und ZNS-Infektionen auf. Das Erkennen von weiteren ZNS-Komplikationen in der Frühphase nach Transplantation kann durch eine Enzephalopathie erschwert sein. Autopsiestudien fanden neuropathologische Auffälligkeiten bei 70–90% der Patienten, häufig nachweisbar waren anoxisch-ischämische Veränderungen, Infarkte, Blutungen und opportunistische Infektionen. Eine zentrale pontine oder extrapontine Myelinolyse, die durch intraoperative Elektrolyt- und Osmolaritätsschwankungen bei Massentransfusion bedingt ist, wird klinisch bei etwa 2% der Patienten manifest, und ist neuropathologisch bei 10% der autopsierten Patienten nachzuweisen. Nach Lebertransplantation tritt – häufiger als nach anderen Organtransplantationen – eine immunsuppressivabedingte Neurotoxizität auf, was mit der etwas höheren Dosierung und den häufig vorliegenden Kofaktoren Hypcholesterinämie und Hypertonie erklärt werden kann. Allgemein haben Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose oder mit einem akuten Leberversagen, die statistisch häufiger eine höhergradige hepatische Enzephalopathie aufweisen, ein schlechteres neurologisches Outcome als Patienten mit einem chronischen Leberversagen anderer Genese.

## Knochenmarktransplantation

Eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation wird meist bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Leukämien, Lymphome), seltener bei metabolischen (Adrenoleukodystrophie, metachromatische Leukodystrophie) oder autoimmunologischen Erkrankungen (Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis) und nach Hochdosischemotherapie (Rekonstitution der Hämatopoese bei Malignomen) eingesetzt.

Je nach Grunderkrankung wird eine autologe, syngene oder allogene Transplantation durchgeführt. Nach **autologer Transplantation**, bei der patienteneigenes Knochenmark oder periphere Blutstammzellen refundiert werden, ist der Verlauf meistens komplikationsarm und eine Immunsuppression ist nicht notwendig. Neurologische Komplikationen treten selten als Hirnblutungen während der thrombopenischen Phase und als metabolische Enzephalopathien nach Organversagen auf.

Die **syngene Transplantation**, bei der Spendermark eines eineiigen Zwillinges übertragen wird, entspricht immunologisch der autologen Situation.

Im Gegensatz dazu wird bei der **allogenen Transplantation** HLA-identisches Knochenmark eines Familienmitglieds oder einer nicht verwandten Person übertragen. Aufgrund fehlender Übereinstimmung von Minorhistokompatibilitätsantigenen entwickeln 40–60% der Patienten eine Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR), weshalb prophylaktisch und zur Therapie einer GvHR eine Immunsuppression mit Ciclosporin notwendig ist. Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation sind einer Reihe von primären und sekundären ZNS-Schädigungen ausgesetzt und entwickeln – je nach Studiendesign – neurologische Komplikationen in 11–77%, die für 6–26% der Todesfälle nach Knochenmarktransplantation verantwortlich sind.

Bei 3–9% der Patienten treten zerebrale Ischämien auf, 2–7% der Patienten entwickeln intrazerebrale Blutungen und bei 7–37% der Patienten lassen sich meist passagere metabolische Enzephalopathien nachweisen. Infolge der Immunsuppression entwickeln bis zu 15% der Patienten eine Neurotoxizität und bei 5–15% der Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation kommen ZNS-Infektionen vor. Ein ZNS-Rezidiv der hämatologischen Grunderkrankung wird in gemischten Populationen bei 2–5% der Patienten beobachtet, bei akuter lymphatischer Leukämie liegt das ZNS-Rezidiv-Risiko trotz prophylaktischer intrathekaler MTX-Gabe bei 7%. Bei diesen Patienten kann versucht werden, den sog. Graft-versus-Leukemie-Effekt zur Tumortherapie auszunützen, wozu eine Graft-versus-Host-Erkrankung in Kauf genommen wird.

Ätiologisch kommt bei zerebralen Ischämien eine nichtbakterielle thrombotische Endokarditis, eine Hyperkoagulabilität oder eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura in Frage. Intrakranielle Blutungen sind durch die Thrombozytopenie bedingt, wobei subdurale Hämatome unter konservativer oder operativer Therapie im Gegensatz zu Parenchymblutungen eine gute Prognose haben.

### Wichtig

Der zeitliche Ablauf von ZNS-Infektionen unterscheidet sich nach Knochenmarktransplantation im Vergleich mit anderen Organtransplantierten wegen der stärkeren Immunsuppression und der initialen Granulozytopenie.

Während dieser initialen Phase nach Transplantation besteht ein hohes Risiko gramnegativer bakterieller, viraler (v. a. Herpesviren) und Pilzinfektionen. Trotz hämatologischer Restitution besteht im ersten Jahr nach Transplantation – und auch bei Patienten mit chronischer GvHR – eine eingeschränkte zelluläre und humorale Immunität, weshalb virale Infektionen (u. a. CMV) und Infektionen durch Protozoen (v. a. *Toxoplasma gondii*) besonders häufig sind.

Schwere Leukenzephalopathien unklarer Ätiologie, die sich klinisch als kognitive Einschränkung, als zerebelläres Syndrom und als Tetraspastik manifestieren können, treten selten Jahre nach Knochenmarktransplantation auf (▣ Abb. 39.3).

Eigene Untersuchungen an Langzeitüberlebenden zeigen als Risikofaktoren für klinische, neuropsychologische und MRT-Auffälligkeiten eine chronische GvHR und die resultierende Immunsuppression. Eine chronische GvHR, die mit multiplen Organ- und sklerodermieartigen Hautmanifestationen einhergeht, kann als gesicherte neurologische Komplikationen eine Polymyositis, eine Myasthenia gravis oder polyneuropathische Syndrome (auch bei schwerer akuter GvHR möglich) verursachen, wobei therapeutisch die GvHR-Behandlung und bei Myasthenie eine zusätzliche Gabe von Cholinesterasehemmern (z. B. Mestinon) notwendig ist. Eine mögliche ZNS-Beteiligung bei chronischer GvHR wurde bislang zwar nicht in größeren Autopsiestudien belegt, muss aber aufgrund von Fallberichten und tierexperimentellen Befunde in Einzelfällen diskutiert werden. Daher sollte – nach Ausschluss einer Endokarditis oder einer ZNS-Infektion – bei Verdacht auf eine ZNS-Vaskulitis im Rahmen einer GvHR eine biotische Sicherung angestrebt werden. Bei positivem neuropathologischem Befund ist unter Abwägung der Risiken (Knochenmarkstoxizität) ein Therapieversuch mit Steroiden und Cyclophosphamid (0,5–1 g alle 4 Wochen für 2–4 Monate) gerechtfertigt.

## Nierentransplantation

Nierentransplantationen werden bei Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen infolge einer Glomerulonephritis, diabetischer Nephropathie oder hypertensiver Nierenerkrankung durchgeführt. Die Transplantation selbst birgt bis auf gelegentliche, prognostisch günstige Läsionen des N. femoralis oder N. cutaneus femoris lateralis keine neurologischen Risiken, kasuistisch wurde eine spinale Ischämie aufgrund einer Gefäßvariante beschrieben. Nach Nierentransplantation treten aufgrund der häufig vorbestehenden generalisierten Angiopathie bei etwa 6% der Patienten zerebrale Ischämien und bei 1%



■ **Abb. 39.3.** Konfluierende periventrikuläre, bis nach subkortikal reichende Marklagerveränderungen bei einem 23-jährigen Patienten, der 3 Jahre nach Knochenmarkstransplantation subakut ein Verwirrtheitsyndrom und eine spastische Tetraparese entwickelte (T2-gewichtetes MRT).

Hirnblutungen auf. Infolge der Immunsuppression können infektiologische Komplikationen und sekundäre lymphoproliferative Erkrankungen auftreten.

Spezifisch nach Nierentransplantation kann während einer akuten Organabstoßung ein enzephalopathisches Syndrom mit Kopfschmerzen und epileptischen Anfällen auftreten. Ätiologisch wird dabei – ähnlich der OKT3-Nebenwirkungen – eine zytokinvermittelte Reaktion diskutiert. Eine hypertensive Enzephalopathie muss bei positiver Anamnese differenzialdiagnostisch bedacht werden. Generell kann eine vorausgegangene oder erneut auftretende Urämie für transplantationsassoziierte ZNS-Schädigungen sensibilisieren oder auch isoliert eine metabolische Enzephalopathie verursachen.

### Herztransplantation

Herztransplantationen werden meist bei Patienten mit Kardiomyopathien oder schwerster KHK, seltener bei Patienten mit Klappenvitien und kongenitalen Herzfehlern durchgeführt. Ze-

rebrale Ischämien sind häufig schon vorbestehend oder können wegen generalisierter Arteriosklerose unabhängig von der Transplantation vorkommen. Intraoperativ ist eine extrakorporale Zirkulation mittels Herzlungenmaschine notwendig, wofür Aorta und zentrale Venen kanüliert und abgeklemmt werden müssen. Selten kommt es dadurch zu zerebralen Embolien (Plaqueeanteilen, Thromben, Luft) oder zu einer zerebralen Hypoxie durch Hypoperfusion, wobei diese intraoperativen zerebrovaskulären Komplikationen durch verbesserte Operationstechnik in den letzten Jahren rückläufig sind.

Insgesamt entwickeln 15–60% der Patienten nach Herztransplantation neurologische Komplikationen. Hirninfarkte oder Blutungen traten in klinischen Studien bei etwa 4–7% der Patienten auf, die dann häufig epileptische Anfällen verursachen. Autopsiestudien fanden zerebrale Ischämien oder Hypoxien bei etwa 50% der Patienten nach Herztransplantation. Selten kommen auch intraoperative Läsionen des Plexus brachialis und N. phrenicus vor.

Aufgrund der relativ starken Immunsuppression ist die Rate von ZNS-Infektionen (v. a. *Toxoplasma*) und sekundärer lymphoproliferativer Erkrankungen etwas höher als nach anderen Organtransplantationen.

### Lungentransplantation

Neurologische Komplikationen nach Lungentransplantation sind bislang spärlich untersucht. Neben den Komplikationen durch die notwendige Herzlungenmaschine und der intensiven Immunsuppression sind an spezifischen Komplikationen kasuistisch zerebrale Luftembolien durch eine bronchiale Fistel beschrieben. Allgemein ist durch die hohe Rate an bakteriellen, CMV- und Pilzinfektionen der transplantierten Lunge das Risiko einer hämatogenen ZNS-Infektion erhöht.

### Pankreastransplantation

Pankreastransplantationen werden meist in Kombination mit einer Nierentransplantation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und schweren Sekundärkomplikationen durchgeführt, weshalb fast immer eine Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie vorbestehend ist. Nach Transplantation kann sich daher eine vorbestehende diabetische Angiopathie an zerebralen Gefäßen manifestieren oder eine Niereninsuffizienz eine zusätzliche metabolische Enzephalopathie bedingen.

Durch die Pankreastransplantation selbst entstehen meist keine neurologischen Komplikationen. Die berichteten zerebralen Ischämien und Blutungen können mit der vorbestehenden Angiopathie ausreichend erklärt werden.

Obwohl in einer Studie eine vermehrte Inzidenz von Karpaltunnelsyndromen nach Transplantation nachgewiesen wurde, bessern sich nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation eine periphere Polyneuropathie und auch eine autonome Neuropathie.

## Literatur

1. Antonini G, Ceschin V, Morino S, Fiorelli M, Gragnani F, Mengarelli A, Iori AP, Arcese W (1998) Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: A prospective study. *Neurology* 50:1441-1445
2. Appignani BA, Bhadelia RA, Blacklow SC, Wang AK, Roland SF, Freeman RB, Jr. (1996) Neuroimaging findings in patients on immunosuppressive therapy: experience with tacrolimus toxicity. *Am J Roentgenol* 166:683-688
3. Ardizzone G, Arrigo A, Schellino MM, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, Andruetto P, Panio A, Ballaris MA, Lavezzo B, Salizzoni M, Cerutti E (2006). Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc* 38:789-792
4. Beresford TP (2001) Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. *Liver Transpl* 7: S36-45
5. Blanco R, De Girolami U, Jenkins RL, Khettry U (1995) Neuropathology of liver transplantation. *Clin Neuropathol* 14:109-117
6. Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, Neto JZ, Loddo G, Pasquini R, de Medeiros CR (2000) Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant* 25:301-307
7. Campellone JV, Lacomis D (1999) Neuromuscular disorders. In: *Neurologic complications in organ transplant recipients*. Wijdicks EFM (Hrsg), Butterworth Heinemann, Boston, pp. 169-192
8. Conti DJ, Rubin RH (1988) Infection of the central nervous system in organ transplant recipients. *Neurol Clin* 6:241-260
9. Coplin WM, Cochran MS, Levine SR, Crawford SW (2001) Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain* 124:1043-1051
10. de Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ (2000) Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:36-40
11. Faraci M, Lanino E, Dini G, Fondelli MP, Morreale G, Dallorso S, Manzitti C, Calevo MG, Gaggero R, Castagnola E, Haupt R (2002) Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology* 59:1895-1904
12. Ferrari U, Empl M, Kim KS, Sostak P, Forderreuther S, Straube A (2005) Calcineurin inhibitor-induced headache: clinical characteristics and possible mechanisms. *Headache* 45:211-214
13. Fishman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338:1741-1751
14. Forgacs B, Merhav HJ, Lappin J, Miele L (2005). Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation. *Transplant Proc* 37:1912-1914
15. Furlan AJ, Sila CA, Chimowitz MI, Jones SC (1992) Neurologic complications related to cardiac surgery. *Neurol Clin* 10:145-166
16. Gallardo D, Ferrá C, Berlanga JJ, Banda ED, Ponce C, Salar A, Alonso E, Espanol I, Riu C, Granena A (1996) Neurologic complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 18:1135-1139
17. Goldstein LS, Haug MT, Perl J, Perl MK, Maurer JR, Arroliga AC, Mehta AC, Kirby T, Higgins B, Stillwell PC (1998) Central nervous system complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 17:185-191
18. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E, Tolosa E, Rozman C (1996) Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology* 46:1004-1009
19. Gross ML, Sweny P, Pearson RM, Kennedy J, Fernando ON, Moorhead JF (1982) Rejection encephalopathy. An acute neurological syndrome complicating renal transplantation. *J Neurol Sci* 56:23-34
20. Guarino M, Benito-Leon J, Decruyenaere J, Schmutzhard E, Weissenborn K, Stracciari A; EFNS (2006). EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation. *Eur J Neurol* 13:2-9
21. Hou J, Major E (2005). Management of infections by the human polyomavirus JC: past, present and future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 3:629-40
22. Ide K, Ohdan H, Tahara H, Ishiyama K, Shishida M, Irei T, Ohira M, Tashiro H, Itamoto T, Asahara T (2007) Possible therapeutic effect of lipid supplementation on neurological complications in liver transplant recipients. *Transpl Int* 20:632-635
23. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA (2007) Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 67:1567-1601
24. Müller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nussler J, Abendroth A, Illner WD, Land W (1993) Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 42:1482-1486
25. Niedobitek G, Mutimer DJ, Williams A, Whitehead L, Wilson P, Rooney N, Young LS, Hubscher SG (1997) Epstein-Barr virus infection and malignant lymphomas in liver transplant recipients. *Int J Cancer* 73:514-520
26. Nymann T, Hathaway DK, Bertorini TE, Shokouh Amiri MH, Gaber AO (1998) Studies of the impact of pancreas-kidney and kidney transplantation on peripheral nerve conduction in diabetic patients. *Transplant Proc* 30:323-324
27. Pace MT, Slovis TL, Kelly JK, Abella SD (1995) Cyclosporin A toxicity: MRI appearance of the brain. *Pediatr Radiol* 25:180-183
28. Padovan CS, Yousry TA, Schleuning M, Holler E, Kolb HJ, Straube A (1998) Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Neurol* 43:627-633
29. Parizel PM, Snoeck HW, van den Hauwe L, Boven K, Bosmans JL, Van Goethem JW, Van Marck EA, Cras P, De Schepper AM, De Broe ME (1997) Cerebral complications of murine monoclonal CD3 antibody (OKT3): CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 18:1935-1938
30. Patchell RA (1988) Primary central nervous system lymphoma in the transplant patient. *Neurol Clin* 6:297-303
31. Patchell RA (1994) Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol* 36:688-703
32. Perez-Mirallas F, Sanchez-Manso JC, Almenar-Bonet L, Sevilla-Man-tecon T, Martinez-Dolz L, Vilchez-Padilla JJ (2005) Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. *Transplant Proc* 37:4067-4070
33. Pomeranz S, Naparstek E, Ashkenazi E, Nagler A, Lossos A, Slavin S, Or R (1994) Intracranial haematomas following bone marrow transplantation. *J Neurol* 241:252-256
34. Ponticelli C, Campise MR (2005) Neurological complications in kidney transplant recipients. *J Nephrol* 18:521-528
35. Saner F, Gu Y, Minouchehr S, Ilker K, Fruhauf NR, Paul A, Radtke A, Dammann M, Katsarava Z, Koeppen S, Malagó M, Broelsch CE (2006). Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol* 253:612-617



## 39.2 Enzephalopathien bei metabolischen Erkrankungen

36. Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb HJ, Straube A (2003) Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology* 60:842-848
37. Swinnen LJ (1997) Durable remission after aggressive chemotherapy for post-cardiac transplant lymphoproliferation. *Leuk Lymphoma* 28:89-101
38. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, Han S, Harrison ME, Stravitz TR, Muñoz S, Brown R, Lee WM, Blei AT (2005). Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 11:1581-1589
39. Wijdicks EF, Wiesner RH, Dahlke LJ, Krom RA (1994) FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol* 35:498-501
40. Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA (1995) Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology* 45:1962-1964
41. Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, Starzl T, Abu Elmagd K (1994) Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve* 17:528-532
42. Wolkowitz OM, Reus VI, Canick J, Levin B, Lupien S (1997) Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medical illness. *Ann N Y Acad Sci* 823:81-96
43. Zentner J, Buchbender K, Vahlensieck M (1995) Spinal epidural lipomatosis as a complication of prolonged corticosteroid therapy. *J Neurosurg Sci* 39:81-85

## 39.2 Enzephalopathien bei metabolischen Erkrankungen

*F. Erbguth*



Die Begriff der metabolischen Enzephalopathien wird teilweise sehr weit gefasst und bezieht neben den Störungen der Gehirntätigkeit bei angeborenen und erworbenen Stoffwechselerkrankungen im engeren Sinn (Störungen des Lipid-, Kohlehydrat-, Aminosäuren-, Hormon- und Mucopolysaccharidstoffwechsels) auch Elektrolytstörungen, Hypovitaminosen, zerebrale Folgen einzelner Organdysfunktionen (z. B. Niere, Leber, Pankreas), zerebrale Hypoxien und Mitochondriopathien mit ein.

Metabolische Enzephalopathien treten entweder bei bekannter metabolischer Erkrankung auf und bereiten dann in der Regel wenig diagnostische Schwierigkeiten oder treten unter den komplexen intensivmedizinischen Behandlungssituationen wie z. B. beim Multiorganversagen auf (z. B. Elektrolytentgleisungen, Hypoxien, Sepsis). Gelegentlich stellt eine metabolische Enzephalopathie die erste und deutlichste Manifestation einer bis dahin nicht bekannten Stoffwechselstörung oder Störung des Wasser-/Elektrolyt- oder Glukosehaushalts dar. Bei einer Enzephalopathie im intensivmedizinischen Kontext addieren sich oft mehrere »metabolische Ätiologien«.

Da die neurologischen Leitsymptome metabolischer Enzephalopathien wie qualitative und quantitative Bewusstseinsstörungen

und/oder epileptische Anfälle naturgemäß unspezifisch sind, müssen differenzialdiagnostisch v. a. Intoxikationen, Entzugssyndrome, entzündliche und vaskuläre ZNS-Erkrankungen und andere strukturelle Hirnläsionen abgegrenzt werden.

Dieses Kapitel befasst sich nur mit den wichtigsten intensivmedizinisch relevanten metabolischen Enzephalopathien.

### ■ ■ ■ Epidemiologie

Unter intensivmedizinischen Bedingungen werden metabolische Enzephalopathien bei über 50% der Patienten beobachtet. Allerdings werden sie oft von den Symptomen der Grunderkrankung und deren Komplikationen oder von den intensivmedizinischen Behandlungsstrategien wie z. B. der Analgesiedierung klinisch maskiert. Es ist davon auszugehen, dass bei Anwendung sensitiver Erfassungsmethoden etwa 70% der Patienten auf Intensivstationen zumindest passager in unterschiedlichem Ausmaß von metabolischen Enzephalopathien betroffen sind. Das Auftreten einer Enzephalopathie verlängerte die Dauer der »Intensivpflichtigkeit« bei Patienten mit Schädelhirntrauma, Hirninfarkt, Hirnblutung und Subarachnoidalblutung um 30–100% [32].

### ■ ■ ■ Ätiologie

Grundsätzlich sind metabolische Enzephalopathien nach Korrektur der zugrunde liegenden Ursache zumindest in frühen Phasen ihrer Entstehung reversibel, können aber bei deren Prolongation oder Persistenz (z. B. Hypoxie) oder durch Verursachung weiterer zerebraler Komplikationen wie beispielsweise einem Hirnödem (z. B. bei Hyponatriämie oder Leberversagen) zu strukturellen Hirnschäden führen [12]. In aller Regel ist die Hirnfunktion generalisiert und diffus betroffen, v. a. das aufsteigende retikuläre System – insbesondere thalamokortikal.

Ausnahmen von dieser Regel des »diffusen Betroffenseins« finden sich bei den fokal begrenzten oder akzentuierten strukturellen Schädigungsmustern etwa bei der Wernicke-Enzephalopathie, der zentralen pontinen (CPM) oder extrapontinen (EPM) Myelinolyse, der Schädigung der Basalganglien im Rahmen einer CO- oder Methylalkoholvergiftung oder nach hypoxischer, hepatischer oder hypertensiver Enzephalopathie.

Fokale Akzentuierungen finden sich auch bei urämischer und hypoglykämischer Enzephalopathie, ohne dass es dabei zu strukturellen Läsionen kommen muss [6].

### ■ ■ ■ Symptomatik

Grundsätzlich kann das Gehirn als sehr sensibler und vulnerabler Indikator jeder schweren Allgemeinerkrankung gelten. Aufgrund des meist diffusen Schädigungsmusters können bei metabolischen Enzephalopathien je nach Schweregrad vielfältige Symptome auftreten.



### Symptomkonstellation bei diffuser enzephalopathischer Symptomatik

- Affektive, kognitive und neuropsychologische Störungen (bei gering ausgeprägter Symptomatik)
- Quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen ohne monofokale neurologische Symptomatik
- Generalisierte – selten auch fokale – epileptische Anfälle
- Tremor, Asterixis, Myoklonien, Rigor, Pyramidenbahnzeichen
- Beuge- und Strecksynergismen bei fortgeschrittenen Stadien des Hirnödems
- Vegetative Symptome
- Pathologische Atemmuster (z. B. Cheyne-Stokes)
- Neuromuskuläre Symptome (z. B. Faszikulationen)

Die **quantitativen Bewusstseinsstörungen** umfassen alle Varianten des Wachheitsgrads von erhöhter Vigilanz und Agitiertheit über Somnolenz und Sopor bis hin zum Koma. Die Hirnstammreflexe sind meist auch noch im Koma erhalten; bilaterale oder unilaterale Abschwächungen oder ein Ausfall sollten differenzialdiagnostisch an primäre oder sekundäre Hirnstammprozesse denken lassen. Ausnahmen bilden die Wernicke-Enzephalopathie, die CPM und EPM sowie die Verabreichung anticholinergischer Medikamente.

Die **qualitativen Bewusstseinsstörungen** umfassen Störungen von Orientierung, Auffassung, Denken, Konzentration, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung. In Kombination motorischer und neuropsychologischer Störungen kommt es z. B. zum deliranten Syndrom. Im Zeitprofil folgt die neurologische Symptomatik üblicherweise der Grunderkrankung, in einigen Fällen (z. B. Sepsis) kann die neuropsychologische Symptomatik jedoch den anderen Manifestationen der die Enzephalopathie bedingenden Grunderkrankung vorauslaufen [3].

#### Wichtig

Abweichend vom regelhaften Leitsymptom der »Bewusstseinsstörung ohne klinische Herdneurologie« können bei einigen metabolischen Enzephalopathien auch fokale Befunde wie Okulomotorikstörung (z. B. Wernicke-Enzephalopathie), Hemiparesen (z. B. Hypoglykämie oder Urämie) oder fokale Anfälle (z. B. hyperosmolare nicht ketoazidotische Hyperglykämie) auftreten. Zudem können bei jeder Enzephalopathie vorbestehende subklinische fokale Hirnläsionen (z. B. älterer Hirninfarkt oder posttraumatischer Gewebedefekt) mit einer fokalen Symptomakzentuierung (z. B. Hemiparese) einhergehen.

### Diagnostik

Die klinisch-neurologische Symptomatik metabolischer Enzephalopathien ist unspezifisch, so dass sie differenzialdiagnostisch nur schwer von Intoxikationen, Entzugssyndromen, entzündlichen und vaskulären ZNS-Erkrankungen und anderen – v. a. bilateralen – strukturellen Hirnläsionen unterschieden werden können.

#### Wichtig

Für die **Differenzialdiagnose** kann der englische Akronymmerksatz »I WATCH DEATH« zu Hilfe genommen werden:  
 »Infection, Withdrawal, Acute metabolic, Trauma, CNS pathology, Hypoxia, Deficiencies, Endocrinopathies, Acute vascular, Toxins/Drugs, Heavy metals«.

In der Regel ist die Assoziation des klinischen Bildes zu einer klinischen oder labordiagnostischen Konstellation wegweisend für die klinische Verdachtsdiagnose. Die apparative und sonstige Zusatzdiagnostik dient v. a. dem differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer Ursachen der neurologischen Symptomatik [22].

#### Wichtig

Bei jeder noch so suggestiven Konstellation einer metabolischen Enzephalopathie muss an die Verursachung des klinischen Bildes durch zusätzliche oder konkurrierende Ursachen gedacht und diese ausgeschlossen werden. So darf z. B. ein Subduralhämatom bei schwerer Leberschädigung mit Gerinnungsstörung nicht aufgrund der vordergründigen Verdachtsdiagnose »hepatische Enzephalopathie« übersehen werden.

Das **EEG** dient v. a. dem Ausschluss nicht non-convulsiver epileptischer Anfälle und fokaler Verlangsamungen als Hinweis auf fokale Hirnläsionen. In der Regel finden sich korrelierend zur klinischen Symptomatik Allgemeinveränderungen oft mit symmetrischen Rhythmisierungen. Gut vereinbar – aber letztlich unspezifisch – mit der Diagnose einer metabolischen Enzephalopathie sind v. a. triphasische Steilwellen und rhythmische Deltawellen. In schweren Fällen kommt es schließlich zu einem Suppressions- bzw. Burst-suppression-Muster. In der Verlaufsbewertung kann das EEG Hinweise auf Verschlechterungen oder Besserungen der Enzephalopathie geben.

Im Gegensatz zum EEG sind **evozierte Potenziale** auch durch eine begleitende Analgosedierung nicht so stark stöbar und können Hinweise auf Fokalität, Schwere des Betroffenseins und vor allem bei der hypoxischen Enzephalopathie auch über die Prognose geben.

Eine Lumbalpunktion mit **Liquoruntersuchung** dient dem Ausschluss einer infektiös entzündlichen ZNS-Erkrankung, die v. a. im Zusammenhang mit einem septischen Multiorganver-

sagen eine konkurrierende Differenzialdiagnose zur metabolischen (z. B. septischen) Enzephalopathie darstellt. Vor einer Lumbalpunktion muss bei bewusstseingetrübten Patienten ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP) ausgeschlossen werden.

Mittels **Schnittbildverfahren** des Gehirns (CT und bevorzugt MRT) können fokale Akzentuierungen bei metabolischen Enzephalopathien (z. B. Demyelinisierung bei CPM und EPM, di- und mesenzephalale Läsionen bei Wernicke-Enzephalopathie, Manganablagerungen bei hepatischer Enzephalopathie, posteriore Enzephalopathiesyndrome) diagnostiziert werden und andere strukturelle Hirnläsionen, z. B. vaskulärer (arteriell, venös) oder entzündlicher (z. B. Hirnabszess) Art, ausgeschlossen werden.

Bestätigt oder ausgeschlossen werden können einige metabolische Enzephalopathien durch charakteristische Laborparameter und Konstellationen, die bei den speziellen Enzephalopathien (s. unten) besprochen werden. Je nach klinischer Verdachtslage kann bei einer zunächst unklaren akuten Symptomatik auch ein **toxikologisches Laborscreening** notwendig werden.

Zur Abgrenzung von sedierenden Medikamenten(neben-)wirkungen kann auch die **Gabe von Antagonisten** wie Flumazenil oder Naloxon sinnvoll und wegweisend sein.

### ■■■ Therapie

Die Reversibilität metabolisch verursachter Enzephalopathien setzt voraus, dass die zugrunde liegende Ursache möglichst schnell beseitigt oder kompensiert wird. Das kürzeste und damit kritischste Zeitfenster für eine Rückbildungsfähigkeit der Enzephalopathie besteht bei der zerebralen Hypoxie und Ischämie.

Die **intensivmedizinische Basistherapie** umfasst eine optimale O<sub>2</sub>-Zufuhr durch frühzeitige Intubation und adäquate maschinelle Beatmung (► Kap. 8), eine angepasste Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanz (► Kap. 14), ausreichende Ernährung einschließlich der Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen (► Kap. 15). Im Falle qualitativer Bewusstseinsstörungen können sedierende und antipsychotische Medikamente notwendig werden (z. B. Benzodiazepine wie Lorazepam, Midazolam, Clorazepat oder Neuroleptika wie Haloperidol, Risperidon, Quetiapin). Die adäquate Behandlung begleitender Schmerzen kann psychomotorische Unruhe und Agitiertheit vermindern. Bei epileptischen Anfällen gelten die allgemeinen Behandlungs- und Eskalationsschemata (► Kap. 38); im Vordergrund stehen i.v.-verfügbare Antikonvulsiva wie Benzodiazepine, Phenytoin, Valproat, Levetiracetam, Propofol und Barbiturate.

Die spezifische Therapie einzelner Enzephalopathien wird in den jeweiligen Kapiteln angegeben.

## 39.2.1 Spezifische metabolische Enzephalopathien

### Septische Enzephalopathie

Bei der septischen Enzephalopathie (SE) handelt es sich um eine akute diffuse oder multifokale reversible zerebrale Störung bei systemischer Infektion des Körpers (SIRS, Sepsis) ohne direkte ZNS-Infektion, wenn andere – v. a. medikamentöse und andere metabolische – Ursachen ausgeschlossen sind. Die SE ist die häufigste Enzephalopathie auf Intensivstationen. Etwa 20–30% der Patienten mit Sepsis entwickeln eine SE. Die psychopathologische und neuropsychologische Symptomatik kann der Entwicklung der klassischen Sepsiszeichen (Leukozytose mit Linksverschiebung oder Leukopenie, Thrombopenie, Gerinnungsstörungen) vorauslaufen. Es existiert keine sichere Korrelation eines Auftretens einer SE zu bestimmten Erregern der zugrunde liegenden Infektion.

### ■■■ Pathophysiologie

Bei einer Sepsis kommt es zur Invasion pathogener Mikroorganismen und/oder ihrer toxischen Produkte in die Blutbahn und zu einer abwehrassoziierten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren [4]. Je nach Strenge der Definition besteht eine Beteiligung des Nervensystems (Neuropathie, Myopathie, Enzephalopathie) bei bis zu 70% der Patienten mit Sepsis [5].

Die Pathogenese der SE wird als »multifaktoriell« aufgefasst, wobei folgende sepsisassoziierte Faktoren als pathogenetisch relevant gelten: Bluthirnschrankenstörung, Endotoxine (Lipopolysaccharide) und Zytokine (TNF- $\alpha$ , Interleukine, Interferone), gestörte bzw. veränderte Neurotransmission (»falsche« Neurotransmitter wie bei hepatischer Enzephalopathie), endokrine Dysregulation, Hyperthermie, Alteration der Perfusion, gestörte Gewebeoxygenierung und Gerinnung, »Capillary-leak«-Phänomene, Medikamenteneffekte, parenterale Ernährung, Mikroabszesse und sekundäre metabolische Einflüsse im Rahmen der Multiorgandysfunktion wie z. B. beim Leber- und Nierenversagen [2, 19, 25]. Im Einzelfall kann dann die Unterscheidung der SE zu anderen Enzephalopathien schwierig sein.

### ■■■ Symptomatik

Die Symptome sind unspezifisch; vorherrschend ist die Bewusstseinsstörung unterschiedlicher Ausprägung bis hin zum Koma. Krampfanfälle sind selten. In weniger ausgeprägten Fällen können auch gering ausgeprägte neuropsychologische Defizite nachweisbar sein. Fokal-neurologische Defizite sind die Ausnahme und sollten Anlass zu einer anderen Ursachen abschließenden zerebralen Bildgebung (vorzugsweise MRT) geben [13]. Manchmal läuft die neurologische Symptomatik den Manifestationen der Sepsis an anderen Organen voraus [28].

### ■■■ Diagnostik

Die Befunde der **bildgebenden Verfahren** sind (definitionsgemäß) unauffällig und dienen dem Ausschluss von konkurrierenden Differenzialdiagnosen. Lediglich leichte Hirnödemei-

chen können vorkommen, gelegentlich auch posteriore Leukenzephalopathien (PRES) (► hypertensive Enzephalopathie).

Das EEG ist sehr sensitiv – allerdings unter Analgesiedierung schwer verwertbar – und zeigt je nach Grad der Enzephalopathie unterschiedliche Ausmaße von Allgemeinveränderungen mit vermehrtem Auftreten von Theta- und Delta-Aktivität, triphasischen Wellen und schließlich einem Suppression- bzw. Burst-suppression-Muster [33]. Die EEG-Veränderungen sind parallel zum klinischen Verlauf reversibel.

Die **Liquoruntersuchung** dient dem Ausschluss der wichtigsten Differenzialdiagnose einer infektiösen Meningitis bzw. Enzephalitis. Bei der SE können leicht bis mäßige Liquorprotein erhöhungen gefunden werden. Ist ein septisches Krankheitsbild bereits diagnostiziert, fällt die Diagnose einer septischen Enzephalopathie nicht schwer.

### ■■■ Therapie und Prognose

Eine spezifische Therapie existiert nicht; im Vordergrund steht die Beherrschung der Sepsis und der Multiorgankomplika-tionen.

Zwar ist das Auftreten einer SE mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Sepsis und Multiorganversagen verbunden (50% vs. 20–30%), ob die SE damit einen unabgängigen Risikofaktor darstellt oder lediglich Ausdruck schwererer und damit prognostisch ungünstigerer Verläufe ist, muss offen bleiben. Allerdings ist auch bei schweren Fällen nach erfolgreicher Behandlung eine komplette Erholung möglich.

### Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

Eine zerebrale Minderversorgung mit Sauerstoff tritt entweder als Folge einer primären Perfusionstörung (Ischämie) oder durch mangelnden arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdruck (Hypoxie) auf. Neben der im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR) häufig auftretenden zerebralen Hypoxie bzw. Ischämie nach Herzkreislaufstillstand (► Kap. 34) kann es im intensivmedizinischen Kontext auch unter anderen Konstellationen zu einer hypoxisch-ischämischen Schädigung des Gehirns im Sinne der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) kommen. Insbesondere hämodynamische Instabilitäten mit ausgeprägter arterieller Hypotonie können von der zerebralen Autoregulation nicht mehr kompensiert werden; sie treten bei septischem Multiorganversagen, massiven Blutverlusten, intra- und postoperativen Blutdruckabfällen und autonomen Instabilitäten auf. Weitere Ursachen zerebraler Hypoxien sind: unzureichende pulmonale Oxygenierung, z. B. durch schwere Lungenerkrankungen mit Gasaustauschstörungen, Atelektasen, CO-Vergiftung, Thoraxtrauma, Lungenembolie, Lungenversagen (ARDS) oder kardiale Erkrankungen wie Herzinsuffizienz (Low-output-Syndrom) oder Anämien [24].

Therapeutisch stehen nach wie vor keine spezifischen medikamentösen neuroprotektiven Maßnahmen zur Verfügung. Nach den eindeutig positiven Studienergebnissen einer Hypothermie nach CPR [31] kann jedoch zumindest geschlos-

sen werden, dass die Vermeidung von Hyperthermie und Fieber auch bei anderen Hypoxiemechanismen sinnvolle Therapie-maßnahmen darstellen.

### ■■■ Pathophysiologie

Bei Hypoxie und Ischämie kommt es zum kaskadenförmigen Ablauf unterschiedlicher Schädigungsmechanismen: ATP-Depletion, intrazelluläre Kalziumüberladung, Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter mit weiterer Energiedepletion, Bildung freier Radikale, endotheliale Dysfunktion, Ausschüttung vasokonstriktorischer Substanzen mit Ischämieausbreitung, intrazellulärer laktatinduzierter Hydrops (»zytotoxisches Ödem«) mit mikrovaskulärer Kompression, inflammatorische Vorgänge und Apoptose.

### ■■■ Symptomatik, Diagnostik und Prognose

Grundsätzlich ist bei der HIE das gesamte klinische Spektrum der Bewusstseinsstörung von nächtlichen deliranten Verwirrheitszuständen bei leichter zerebraler Hypoxie bis hin zum Koma mit Bulbärhirnsyndrom bei schweren Formen möglich. Bei schwerer Ausprägung der HIE finden sich spastische Tonuserhöhungen mit positiven Pyramidenbahnzeichen, Beuge- und Strecksynergismen, vegetative Entgleisungen mit Tachykardie, arterieller Hypertonie und Hyperthermie und Myoklonien, die vorwiegend im Gesichtsbereich und Schultergürtel oder mit Latenz als Aktionsmyoklonien (Lance-Adams-Syndrom) auftreten. Aus dem initial schlaffen Tonus im Koma entwickelt sich meist eine Tonuserhöhung mit Streck- und Beugesynergismen. Epileptische Anfälle sind selten; allerdings werden manchmal hirndruckbedingte Synergismen und heftige generalisierte Myoklonien als epileptische Anfälle fehlgedeutet.

Im CT oder MRT kann in schweren Fällen die meist raumfor-dernde hypoxisch-ischämische Hirnschwellung, die Auflösung der Markrindenabgrenzung, Hypodensitäten der Stammgangli- en und selten Grenzzonenischämien gesehen werden. Bei einer möglichst treffsicheren Prognose hilft neben den klinischen Befunden die bewertende Zusammenschau von Bildgebung, EEG, Medianus-SEP und biochemischen Markern des Hirnzellunter-gangs (CK-BB, NSE, S100).

Anders als bei Hypoxien nach CPR bei komplettem Herz- kreislaufstillstand, kann bei anderen Ursachen der Hypoxie, die nicht mit kompletter Unterbrechung der zerebralen Substratzu- fuhr verbunden sind, häufiger als nach CPR mit prognostisch günstigen Verläufen und Restitutionen gerechnet werden.

Weitere Einzelheiten zur Pathophysiologie, Diagnostik, The- rapie und Prognose der hypoxischen Hirnschädigung ► Kap. 34.

### Hypertensive Enzephalopathie

Sie ist eine der Komplikationen der arteriellen Hypertonie, v. a. bei abrupten Blutdruckanstiegen, unabhängig von der Ursache (z. B. Blutdruckentgleisung bei essenzieller Hypertonie, Nieren- insuffizienz, Eklampsie, Phäochromozytom, M. Cushing, Kar- zinoid).

### ■ ■ ■ Pathophysiologie

Durch massive systolische Blutdruckanstiege kommt es zu einer Störung der vaskulären zerebralen Autoregulation mit konsekutiver regionaler Vasodilatation und -konstriktion und Entwicklung einer Bluthirnschrankenstörung. Daraus entwickelt sich ein vasogenes Hirnödem mit petechialen Blutungen vorwiegend im Parietal- und Okzipitallappen. Pathologisch finden sich Ringblutungen um fibrinverschlossene Kapillaren. Es ist nicht geklärt, warum besonders das Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior bei einer hypertensiven Enzephalopathie besonders vulnerabel ist. Möglicherweise unterstützen bestimmte Therapeutika, z. B. Immunsuppressiva mit toxischer Beeinträchtigung der Bluthirnschranke, die Ausbildung einer »posterioren Leukenzephalopathie«.

### ■ ■ ■ Symptomatik

Es kann zu diffusen und fokalen Symptomen kommen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, generalisierte oder fokale Krampfanfälle, Hemiparesen, Aphasien und Hemianopsien.

Am Augenhintergrund können Netzhautexsudate und -blutungen und ein Papillenödem beobachtet werden.

### ■ ■ ■ Diagnostik

In leichten Fällen können CT und MRT unauffällig sein. Bei ausgeprägten Formen lassen sich ausgedehnte symmetrische Marklagerveränderungen vorwiegend im Okzipitallappen nachweisen (■ Abb. 39.4). Diese sind nach rechtzeitiger Kontrolle des Hypertonus komplett oder teilweise reversibel. Diese Läsionstopographie wird als »posteriore Leukenzephalopathie« bezeichnet und findet sich beispielsweise auch bei der Eklampsie oder der Behandlung mit Immunsuppressiva.

Die häufig verwendete Bezeichnung »posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom« (PRES) ist insofern irreführend, als zum einen eine Reversibilität zwar häufig – aber nicht zwingend ist und zum anderen die Läsionen deutlich über die posteriore Lokalisation hinausgehen können. Wenn ein bestimmter »Point-of-no-return« der dominoartig voranschreitenden zerebralen Schrankenstörung überschritten ist, kann es zu massiven Hirnödemen mit tödlichem Verlauf kommen [16, 30].

Eröffnungsdruck und Proteingehalts (bis ca. 100 mg/dl) des Liquors sind bei der hypertensiven Enzephalopathie oft erhöht.

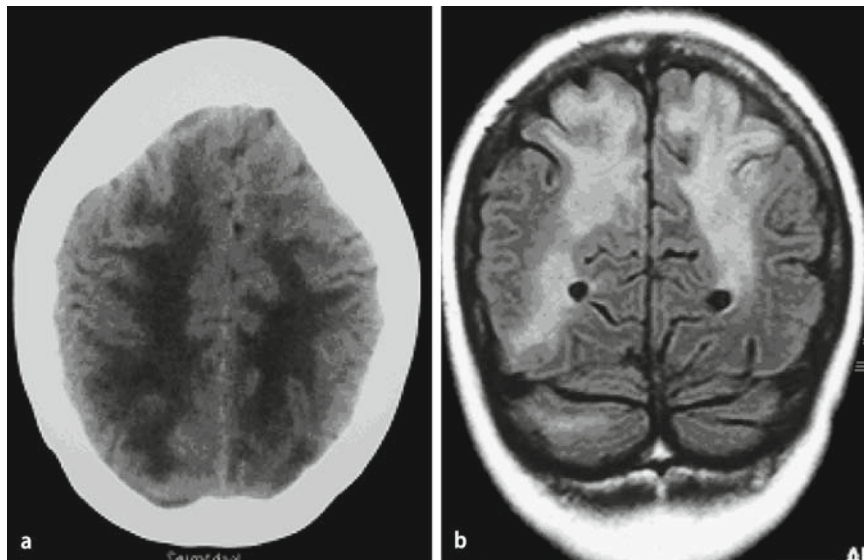
### ■ ■ ■ Therapie

Die Senkung des Blutdrucks ist die entscheidende Maßnahme, worunter die Symptomatik fast immer innerhalb von Tagen rückläufig ist. Zielbereich der Blutdruckeinstellung ist eine Senkung des arteriellen Mitteldrucks um etwa 25% und die Senkung des diastolischen Drucks auf Werte um ca. 100 mm-Hg. Ein Blutdruckmonitoring ist notwendig, um starke Druckschwankungen und zu abrupte Blutdruckabfälle zu vermeiden.

Zum therapeutischen Einsatz kommen vorwiegend Kalziumantagonisten, Nitroglycerin, Clonidin und Urapidil. Über den Einsatz von Kortikosteroiden oder osmotischen Hirndrucktherapien bei bedrohlichen Hirnödemen liegen nur Kasuistiken vor.

### Hepatische Enzephalopathie

Als hepatische Enzephalopathie (HE) werden alle nachweisbaren Funktionsstörungen des Gehirns bei akuten oder chronischen Lebererkrankungen bezeichnet. Die grundsätzlich reversible Symptomatik ist dabei abhängig von der Akuität und dem Ausmaß der Leberschädigung und der Ausprägung von Leberumgehungsreislaufen. Ein Leberversagen kann isoliert



■ **Abb. 39.4.** CT und MRT (Flair-Wichtung) einer posterioren Leukenzephalopathie bei einer Patientin mit prolongierter hypertensiver Krise bei Lupus erythematoses unter Immunsuppression mit Ciclosporin.



oder im Rahmen eines Multiorganversagens auftreten. Zum akuten Leberversagen kommt es z. B. bei Leberzirrhose, Virushepatitis, Reye-Syndrom, Schwangerschaft, M. Wilson, Lebervenenthrombose, Medikamentenintoxikation oder als Medikamentennebenwirkung.

Auslösefaktoren der HE oder ihrer Exazerbationen sind gastrointestinale oder sonstige Blutungen, eiweißreiche Mahlzeiten, Infektionen, Obstipation, Operationen, Blutdruckabfälle, Bluttransfusionen, Dehydratation z. B. durch Diuretikagabe und Gabe von Sedativa (z. B. Benzodiazepine; [14, 23]). In einigen Untersuchungen ist die HE neben der septischen Enzephalopathie die zweithäufigste Enzephalopathie auf Intensivstationen. Etwa 75% der Patienten mit akutem Leberversagen entwickeln ein therapeutisch schwer zu beeinflussendes potenziell letales Hirnödem.

### ■■■ Pathophysiologie

Insgesamt muss von einer multifaktoriellen Genese der HE als Ergebnis komplexer Wirkungen auf den Hirnstoffwechsel ausgegangen werden. Als Erklärung dienen im Wesentlichen 3 pathophysiologische Hypothesen [10, 26]:

- Ammoniak-Neurotoxin-Hyothese,
- Theorie der falschen Neurotransmitter,
- $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)-Hypothese.

### Ammoniakintoxikation

Die gängigste und am besten belegte Erklärung für die Pathophysiologie der HE ist die »Intoxikation« des Gehirns mit Ammoniak. Normalerweise stehen die endogene Entstehung und der Abbau von Ammoniak im Gleichgewicht. Gebildet wird Ammoniak im Dick- und Dünndarm (unter bakterieller Einwirkung durch Ureasen aus stickstoffhaltigen Eiweißen bzw. aus Glutamin), in der Muskulatur und den Nieren. Aus dem Darm gelangt der Ammoniak über die Mesenterialvenen in die Leber. Da Ammoniak ausschließlich in der Leber entgiftet wird (Harnstoff- und Glutaminsynthese), steigt bei einer Leberinsuffizienz oder bei portokavalen Shunts der Serumspiegel des Ammoniaks. Aus ca.  $\frac{2}{3}$  des Ammoniaks wird durch Abspaltung von Harnstoff Ornithin gebildet und endgültig entgiftet, das verbleibende  $\frac{1}{3}$  wird im Rahmen der Glutaminsynthese vorläufig entgiftet. Die Entgiftungsleistung der Leber ist bei einer Fettleber um 50% und bei Leberzirrhose um 80% reduziert.

Als Folge der portalen Hypertension mit Ausbildung portosystemischer Kollateralkreisläufe gelangt Ammoniak überdies nicht mehr zur Entgiftung in die Leber, sondern in hohem Maße direkt über die systemische Zirkulation ins Gehirn. Die zerebrale Ammoniakentgiftung erfolgt durch Bildung von Glutamin in den Astrozyten mit konsekutiver Astrozytenschwellung (Alzheimer-Typ-II-Degeneration der Astrozyten) und Ausbildung eines Hirnödems. Eine Hyperammonämie führt zu erhöhter Glutaminausfuhr aus dem ZNS und einem Glutamatmangel an der Synapse mit einer Neurotransmitterstörung. In-

wieweit andere Toxine, wie Mercaptane, eine Potenzierung der Ammoniaktoxizität am Gehirn bedingen, muss offen bleiben.

Die Rolle des Ammoniakspiegels im Serum bei chronischen weniger dramatischen Fällen wird kontrovers diskutiert: nicht alle Patienten mit erhöhtem Serumammoniak zeigen eine HE und ebenso weisen etwa 10% der Patienten mit den klinischen Zeichen der HE einen normalen Ammoniakspiegel auf. Für die letztere fehlende Sensitivität des Serumammoniakspiegels werden allerdings auch methodische Probleme angeschuldigt. Verbesserte analytische Methoden wie die Messung des Ammoniakpartialdrucks (pNH<sub>3</sub>) zeigen nämlich durchaus eine Korrelation der Ausprägung einer HE mit der Ammoniaktoxizität [21].

Die Entwicklung eines Hirnödems bei akutem Leberversagen wird durch assoziierte Hypoglykämien noch verstärkt, womit die Schwelle für epileptische Anfälle weiter sinkt. Werden diese im Rahmen der Analgosedierung klinisch nicht bemerkt und nicht therapiert, entsteht ein »circulus vitiosus« der Hirnödementwicklung.

### »Falsche« Neurotransmitter

Bei dieser Hypothese der HE wird von einer Aminosäureimbalance mit vermehrte Aufnahme aromatischer Aminosäuren ins Gehirn bei gleichzeitiger Abnahme der verzweigt-kettigen Aminosäuren ausgegangen. Dadurch werden anstelle der »normalen« exzitatorischen Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin vermehrt aus aromatischen Aminosäuren »falsche« Neurotransmitter wie Tyramin, Octopamin und Phenylethanolamin gebildet. Die »falschen« Neurotransmitter konkurrieren an der Synapse mit den »normalen« und führen damit zu einer gestörten neurosynaptischen Transmission.

### GABA-Hypothese

Angenommen wird eine Überaktivität des GABA-ergen Systems im Gehirn mit neuronaler Inhibition.

### ■■■ Symptomatik

Aufgrund klinischer und psychometrischer Untersuchungen wird die HE in 5 Schweregrade von der latenten Form (Grad 0) bis hin zum Koma (Grad 4) eingeteilt. Sowohl die subklinischen (Grad 0) als auch die geringgradigen (Grad I) und mittelgradigen (Grad II) Stadien der HE sind intensivmedizinisch allenfalls als Begleiterkrankung anderer Erkrankungen relevant und fordern eine angepasste Infusionstherapie, um eine Dekompensation zu vermeiden (s. unten).

Bei schweren (Grad III) und schwersten (Grad IV) Formen der HE kommt es zu Bewusstseinsstörungen, Desorientiertheit, Delir und schließlich zum Koma. Begleitet werden diese Symptome meist von Koordinationsstörungen, Myoklonien, Asterixis (als »negativer Myoklonus«), erhöhtem Muskeltonus und einer Hyperreflexie. Bei fortgeschrittener Entwicklung eines Hirnödems kann es zur Herniation kommen. Bei rechtzeitiger



Diagnose und entsprechender Therapie sind die Symptome potenziell reversibel.

### ■ ■ ■ Diagnostik

In der Regel bestätigt eine Erhöhung des Serumammoniakspiegels die Verdachtsdiagnose, sofern nicht beim akuten Leberversagen die Konstellation klar ist. Im CT und MRT kann in schweren Fällen ein Hirnödem nachgewiesen werden. Im MRT können in den T1-gewichteten Aufnahmen symmetrische Hyperintensitäten im Bereich der Stammganglien, v. a. dem Pallidum, nachgewiesen werden, die auf eine Manganakkumulation bei schwerer Leberzirrhose zurückzuführen sind.

### ■ ■ ■ Therapie

Bei akutem komplettem Leberversagen müssen die Indikation für eine evtl. lebensrettende Lebertransplantation überprüft werden und die Komplikationen wie z. B. die Gerinnungsstörungen therapiert werden. Die Evidenzbasis für die üblicherweise eingesetzten Therapien ist gering. Eine Reduktion der Ammoniakproduktion und -absorption erreicht man durch Proteinrestriktion und Hemmung der ureaseproduzierenden Bakterien im Darm.

Gabe von **Laktulose** führt

- zur Entfernung von Substraten, die im Darm zu Ammoniak metabolisiert werden und
- über die Azidifizierung des Kolons zur Unterbrechung der ureasebedingten Ammoniakbildung.

Die positive Wirkung von oral verabreichter Laktulose als üblicher Standardtherapie konnte in einer Metaanalyse nicht gesichert werden, aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden [1].

#### Wichtig

Die Wirkung von Laktuloseeinläufen gilt als gesichert.

Auch die Verabreichung von oralen **Antibiotika** wie Metronidazol oder Rifaximin (besser als Neomycin) dient diesem Ziel.

Eine Steigerung der Ammoniakmetabolisierung erreicht man durch Gabe von **L-Ornithin-L-Aspartat** (3-mal 3–6 g/24 h).

Die Bildung »falscher Neurotransmitter« soll durch die Gabe von Infusionslösungen erreicht werden, die reich an verzweigt-kettigen und arm an aromatischen Aminosäuren sind.

Eine Hemmung der GABA-ergen Benzodiazepinrezeptoren kann zumindest kurzfristig durch die Gabe von Flumazenil erreicht werden. Damit lässt sich allerdings das Ausmaß der Enzephalopathie zeitlich nur begrenzt bessern. Eine Senkung der Sterblichkeit wird mit der kurzfristig wirksamen Flumazenilgabe jedoch auch bei dauernder oder wiederholter Anwendung nicht erreicht, so dass die Verabreichung nicht als Standardtherapie geeignet ist.

#### Wichtig

Eine Benzodiazepingabe ist wegen der Gefahr der Exazerbation der HE zu vermeiden.

## Valproatinduzierte hyperammonämische Enzephalopathie

Diese unter einer Valproattherapie auftretende Enzephalopathie (VIE) manifestiert sich vorwiegend mit Bewusstseinsstörungen im Zusammenhang mit einer valproatinduzierten Hyperammonämie. Im intensivmedizinischen Kontext muss an diese Erkrankung gedacht werden, wenn nach zunächst erfolgreich erscheinender Durchbrechung eines Status epilepticus mit i.v.-Valproat in Kombination mit einer Analgosedierung nach Beendigung der narkotischen Therapie kein Aufklaren des Patienten erfolgt. In solchen Fällen gibt ein Hyperammonämie den entscheidenden diagnostischen Hinweis; auch sollte nach einem Ornithincarbamoyltransferasedefizit gefahndet werden. Da eine valproatinduzierte Enzephalopathie auch ohne exzessive Hyperammonämie vorkommen kann, ist ein Auslassversuch von Valproat in Zweifelsfällen unumgänglich [29].

## Pankreatische Enzephalopathie

Im Zusammenhang mit einer akuten Pankreatitis oder Pankreaskarzinomen wurden wiederholt Symptome einer Enzephalopathie vorwiegend mit Bewusstseinsstörungen berichtet, die zur Bezeichnung dieser Konstellation als »pankreatische Enzephalopathie« geführt haben [7]. Dabei bleibt aber ungeklärt, ob diese Enzephalopathie eine eigenständige Erkrankung darstellt oder ob sie nicht Ausdruck sekundärer Enzephalopathien bei Multiorganversagen, Sepsis, pankreasbedingten Gerinnungsstörungen oder sogar eines paraneoplastischen Geschehens ist.

Im MRT wurden Läsionen beschrieben, die phänomenologisch denen bei CPM bzw. EPM entsprechen [11]. Eine pathologische Definition ist allerdings nicht schlüssig erfolgt. Im Tierversuch konnte eine Störung der Bluthirnschranke bei Pankreatitis durch erhöhte Serumspiegel für Tumornekrosefaktor und Interleukin-6 nachgewiesen werden.

## Porphyrien

Bei der 7 unterschiedliche Formen umfassenden Gruppe der Porphyrien liegt eine erbliche Stoffwechselstörung der Häm-biosynthese in der Leber bzw. den Erythrozyten vor. Die Bildung des Häm aus Glycin und Succinyl-CoA erfolgt in 8 enzymatischen Schritten, die jeweils von einem Gendefekt betroffen sein können. Entsprechend kommt es zu einer Anhäufung von Porphyrinen oder ihrer Vorstufen und vermehrter Ausscheidung. Nach dem hauptsächlichen Ort der Störung unterscheidet man hepatische und erythropoetische Porphyrien, nach der Verlaufsform akute und nichtakute Formen.

Zu massiven und lebensbedrohlichen Form kommt es v. a. bei der akuten intermittierenden Porphyrrie (Prävalenz ca. 10/100.000), bei deren Attacken eine Symptomtrias aus abdominellen Schmerzen, kardiologischen und neuropsychiatrischen Symptomen besteht [20].

Akute Krisen können ausgelöst werden, wenn die Hämsynthese durch exogene (z. B. Medikamente) oder endogene Faktoren gesteigert wird. Es kommt dann zu einer Aktivierung der  $\delta$ -Aminolävulinäure; durch die verminderte Aktivität der Porphobilinogeneaminase akkumuliert Porphobilinogen. Als attackenauslösend gilt eine Vielzahl von Medikamenten, die in der »Roten Liste« eingesehen werden können.

### ■■■ Symptomatik

Angesichts des vielgestaltigen klinischen Bildes ist die Diagnose klinisch schwierig zu stellen; das »Darandenken« ist der Schlüssel zur Diagnose.

An eine Porphyrrie sollte gedacht werden bei abdominellen Symptomen z. B. kolikartig, Darmmotilitätsstörungen (Erbrechen, Obstipation, auch Diarrhö) in Verbindung mit Adynamie, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Hyponatriämie, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen und einer schweren rasch progredienten motorisch akzentuierten »GBS-artigen« Polyneuropathie. Letztere ist durch einen schweren, raschen teilweise schmerzhaften Verlauf mit motorischer und proximaler Betonung, teilweise begleitet von einer Hirnnervenneuritis und autonomen Störungen charakterisiert.

### ■■■ Diagnostik

Einen wertvollen diagnostischen Hinweis stellt die rötliche Verfärbung des Urins dar, der dunkelrot bis schwärzlich innerhalb von Stunden nachdunkelt. Die Verfärbung stellt sich erst nach ca. 30 Minuten nach der Miktion bzw. dem Kathetereintritt auf.

#### Wichtig

Ein Ausbleiben der Verfärbung schließt eine akute intermittierende Porphyrrie nicht aus.

Ein qualitativer Screeningnachweis von Porphobilinogen gelingt mittels des Hoesch-Schwartz-Watson-Tests. Der klinische Verdacht auf eine Porphyrrie muss durch Metabolitenuntersuchungen im Urin, Stuhl und Blut durch den Nachweis der exzessiv erhöhten Porphyrinvorläufer  $\delta$ -Aminolävulinäure und Porphobilinogen sowie von Porphyrinen im Urin gesichert werden.

Die Differenzialdiagnose der verschiedenen Porphyrriiformen wird in einem zweiten Schritt in Urin-, Stuhl- und Blutproben durchgeführt. Im Gegensatz zu den akuten Porphyrrien sind bei den nichtakuten Porphyrrien die beiden Porphyrinvorläufer nicht erhöht. Enzymbestimmungen und molekulargenetische Untersuchungen sind zur Bestimmung der Stufe des

Enzymdefekts möglich, allerdings für die klinische Diagnostik und Therapie nicht relevant.

### ■■■ Therapie

Zunächst müssen alle porphyrinogenen Medikamente abgesetzt werden und durch »porphyriekompatible« ersetzt werden.

Zur Suppression der Hämsynthese erfolgt eine i.v.-Gabe von 400–500 g Glukose (z. B. 1000 ml Glukose 40%) unter Zugabe von 200–300 mg//24 h Pyridoxinhydrochlorid und Gabe von Hämarginat (als Normosang über den Hersteller Orphan Europe oder die Internationale Apotheke zu erhalten) 3–4 mg/kgKG/24 h i.v. für 4 Tage als Kurzinfusion.

Zusätzlich erfolgt eine symptomatische Therapie der Schmerzen mit ASS oder Opioiden, der Hypertonie bzw. Tachykardie mit Propranolol, von Unruhe oder Erbrechen mit Chlorpromazin oder Chloraldehyd sowie der Krampfanfälle mit Magnesium (Serumspiegel 2,5–7,5 mval/l), Gabapentin oder Pregabalin.

### Urämische Enzephalopathien

Urämische Enzephalopathien (UE) treten akut oder subakut bei der Entwicklung eines Nierenversagens auf. Wenn gleichzeitig ein maligner Hypertonus vorliegt, kann es zu Abgrenzungsschwierigkeiten zur hypertensiven Enzephalopathie kommen.

### ■■■ Pathophysiologie

Auch bei der urämischen Enzephalopathie ist die Pathophysiologie nicht detailliert geklärt; man geht von einem komplexen multifaktoriellen Geschehen aus, bei dem unterschiedliche Faktoren zur Wirkung kommen: der Kalziumgehalt des Kortex ist bei einer UE gegenüber dem Normalwert etwa auf das Doppelte erhöht, was am ehesten mit der Parathormonerhöhung erklärt werden kann. Aus dieser Beobachtung leitet sich die therapeutische Überlegung einer Parathyroidektomie ab.

Ferner ist bei einer Urämie der Gehirnmetabolismus und der Sauerstoffverbrauch herabgesetzt, was auf Störungen unterschiedlicher Ionenpumpen ( $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase,  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ) zurückgeführt wird, die auch zu einer geringeren Freisetzung von Neurotransmittern führen [8, 27]. Ein weiterer Grund zentraler synaptischer Fehlfunktion geht auf die pathologischen Auswirkungen von bei der Urämie vermehrt auftretenden Guanidinprodukten zurück, die die Freisetzung von GABA und Glycin stören [9].

Auch wird bei der chronischen Form der UE die potenziell schädigende Rolle von Aluminium diskutiert, das im Gehirn die Expression des  $\beta\text{A4}$ -Precursor-Proteins beeinträchtigt, was zur extrazellulären Ablagerung dieses amyloidogenen Proteins in senilen Plaques führt. Eine direkte Analogie zur Pathologie der Alzheimer-Erkrankung scheint jedoch nicht zu bestehen, da in Gehirnen von chronischen Dialysepatienten nicht in erhöhtem Maß Alzheimer-Neurofibrillen gefunden werden konnten.

### ■■■ Symptomatik

Leichte zerebrale Dysfunktionen können schon in frühen Stadien der Urämie auftreten. Während stabile chronische Urämien seltener zu zerebralen Symptomen führen, treten v. a. bei Exazerbationen und akuten Urämien Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma auf. Oft sind epileptische Anfälle und Myoklonien assoziiert. Der klinische Verlauf einer UE kann im Verlauf von Stunden und Tagen stark fluktuieren. Die absolute Höhe des Serumharnstoffs korreliert schlecht mit dem Ausmaß der Symptomatik.

Das Spektrum der Symptome umfasst: leichte bis sehr ausgeprägte quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen bis hin zu schweren Halluzinationen einerseits und bis hin zum Koma andererseits, emotionale Störungen, Verhaltensstörungen, delirante Symptomatik, Meningismus (ca. 30%), Myoklonien, Asterixis, Tremor, Muskeltonuserhöhung mit Hyperreflexie und Pyramidenbahnzeichen, Hemi-, Para- und Tetraparesen mit zum Teil wechselnder Lokalisation sowie generalisierte aber auch fokale epileptische Anfälle.

### ■■■ Diagnostik

Jede Enzephalopathie bei Nierenversagen ist grundsätzlich immer verdächtig auf eine urämische Genese; wobei andere Ursachen auszuschließen sind. Verwirrend können die Befunde der Liquoranalyse sein, da vereinzelt Befunde einer »aseptischen Meningitis« beschrieben wurden mit Zellzahlen bis zu 250 Lymphozyten/ $\mu$ l und Proteinerhöhungen bis zu 1000 mg/l und zudem die UE klinisch mit einem Meningismus einhergehen kann.

Die zerebrale **Bildgebung** dient der Ausschlussdiagnostik. Bei chronischer UE wurden diffuse Hirnatrophien und selten reversible T2-Signalanhebungen in den Basalganglien, dem periventrikulären Marklager und der inneren Kapsel im MRT beschrieben. Das EEG weist in den akuten Fällen Allgemeinveränderungen mit überwiegend Theta- und Deltaaktivität auf; in chronischen Fällen sind die Allgemeinveränderungen geringer ausgeprägt und korrelieren mit der Höhe des Serumkreatinin. Sowohl bei akuter als auch chronischer Urämie sind bei 10–20% der Patienten epilepsietypische EEG-Veränderungen auch ohne klinische Anfälle nachzuweisen.

### ■■■ Therapie

Die Therapie besteht primär in der Behandlung des Nierenversagens durch Dialyse bzw. bei irreversibler Schädigung langfristig durch eine Transplantation.

Epileptische Anfälle werden symptomatisch mit Antikonvulsiva behandelt. Dabei muss die Dosierung der reduzierten Clearance angepasst werden; die angepassten niedrigen Dosierungen führen jedoch meistens zum Erfolg.

### Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom (DDS)

Das DDS wurde zunächst in den 1960er Jahren vermehrt dann beobachtet, wenn Patienten mit ausgeprägter Urämie schnell

peritoneal- oder hämodialysiert wurden. Kinder und ältere Patienten waren bevorzugt betroffen. Mittlerweile sind schwere Fälle eines DDS selten geworden, so dass es im Verdachtsfall als Ausschlussdiagnose zu behandeln ist. Das DDS tritt während, gegen Ende oder nach einer Dialysebehandlung auf und kann mehrere Stunden – in schweren Fällen auch Tage – anhalten.

### ■■■ Pathophysiologie

Dem DDS liegt die rasche Entwicklung eines osmotischen Gradienten zwischen Plasma und Gehirn bei (zu) schneller Dialyse zugrunde. Im Tierversuch zeigte sich eine intrazelluläre Azidose, die zu einem vermehrten Wassereinstrom mit Entwicklung einer Enzephalopathie mit Hirnödemen und Hirndruckentwicklung führte.

### ■■■ Symptomatik

Bei leichten Formen treten innere Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe und Benommenheit auf.

Bei schwereren Verläufen kommt es zu Myoklonien, Asterixis, Psychosen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. In einigen schwerst verlaufenden Fällen wurde die Ausbildung eines Hirnödems beobachtet.

Prädisponierende Faktoren sind: junges oder hohes Alter, hohe Harnstoffspiegel, schnelle Dialyse, große Dialysmembranen und Hypoosmolarität des Dialysats.

### ■■■ Prophylaxe

Durch langsame Dialyse mit langsamen Durchflussraten in kurzen Abständen und osmotisch aktiven Zusätzen zum Dialysat lässt sich ein DDS weitgehend vermeiden.

## 39.2.2 Enzephalopathien aufgrund Elektrolyt- und Osmolaritätsstörungen

### Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie (Serumnatrium  $<135$  mmol/l) ist die häufigste Elektrolytstörung und findet sich bei etwa 3% aller Krankenhauspatienten. Grundsätzlich kann man hypovolämische, isovolämische, hypervolämische und isoosmolare Hyponatriämien unterscheiden (► Kap. 14). Häufige Ursachen einer Hyponatriämie auf Intensivstationen sind das Syndrom der »inadäquaten ADH-Sekretion« (SIADH) (z. B. bei neurologischen Erkrankungen wie SAB, Meningoenzephalitis, Schädelhirntrauma; ► Kap. 39.7), das »zerebrale Salzverlustsyndrom« (CSWS; ► Kap. 39.7), vermehrte Zufuhr freien Wassers (z. B. »Wasserintoxikation« durch exzessives Trinken bei Psychosen), Niereninsuffizienz, diuretische Therapie, Medikamententherapie (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) und Hypovolämien [17].

### ■■■ Pathophysiologie

Die hyponatriämische Enzephalopathie ist der zerebralen Wasserverschiebung von extra- nach intrazellulär mit Entwicklung

eines Hirnödems zuzuschreiben. Zusätzlich scheinen eine Rolle zu spielen: ADH- und Aldosteronausschüttung mit intrazellulärem Wassereinstrom, Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks nach Ausbildung eines Hirnödems, Reduktion der neuronalen ATP-Produktion durch ADH und Steroide und Hemmung des zellulären Kalziumeinstroms mit konsekutiver Hemmung des Natriumausstroms und Zunahme der intrazellulären Schwellung, neuronale Glutathionverarmung mit Erhöhung der Vulnerabilität des Hirnparenchyms gegenüber Ischämien.

### ■■■ Symptomatik

Die meisten Hyponatriämien werden problemlos toleriert, v. a. wenn sie chronisch sind oder sich langsam entwickeln. Nur bei sich rasch entwickelndem Abfall des Serumnatriums unter 125 mmol/l und fast immer unter 110 mmol/l treten deutliche Beschwerden auf. Allerdings ist der absolute Natriumspiegel nicht per se entscheidend für die Ausprägung der Symptomatik.

Die neurologischen Symptome der Hyponatriämie umfassen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, generalisierte epileptische Anfälle und die unterschiedlichen Stadien quantitativer und qualitativer Bewusstseinsstörungen, die mit Muskelkrämpfen verbunden sein können. Bei komatösen Patienten kann die Progression eines Hirnödems bis zur Herniation führen.

### ■■■ Therapie

Die Natriumsubstitution muss angepasst an die Akuität und Ausprägung der Hyponatriämie selbst und ihrer Symptome erfolgen. Dabei sollte eine schnelle Anhebung des Serumnatriumspiegels um mehr als 0,5 mmol/l/h vermieden werden und nur anfangs zur Korrektur einer mit bedrohlichen Symptomen einhergehenden Hyponatriämie ausnahmsweise mit 1–2 mmol/l/h erfolgen (► Kap. 39.5).

### Hypernatriämie

Hypernatriämien können sich entwickeln bei:

- Wasserverlust (Diabetes insipidus, extrarenale Flüssigkeitsverluste).
- Wasserverlust kombiniert mit geringem Natriumverlust (exzessives Schwitzen, Fieber, osmotische Diurese) und
- Natriumzufuhr (Infusionen, Cushing, Hyperaldosteronismus).

Ob eine enzephalopathische Symptomatik auftritt, hängt von der Akuität und absoluten Höhe der Hypernatriämie (Osmolarität >320 mosmol, Serum-Na<sup>+</sup> >160 mmol/l) ab.

### ■■■ Pathophysiologie

Die neurologische Symptomatik ist Ausdruck der osmotischen Dehydratation mit Schrumpfung des Intrazellulärraums aufgrund der erhöhten Serumosmolarität und der mikrovaskulären Hyperviskositätsschäden mit kapillären Blutungen oder venösen Stauungen.

### ■■■ Symptomatik

Primär treten Bewusstseinsstörungen auf, die seltener als bei der Hyponatriämie von epileptischen Anfällen (v. a. in der Rehydrierungsphase) begleitet sein können. Komplikationen der Hypernatriämie sind (s. unten) sind intrazerebrale, subarachnoidale Blutungen und Sinusvenenthrombosen. Bei schnellen Steigerungen der Osmolarität kann es zur Entwicklung einer CPM bzw. EPM kommen (► Kap. 39.5).

Die Prognose der hypernatriämischen Enzephalopathie ist abhängig von der Grunderkrankung und dem Auftreten und der Ausprägung der genannten Komplikationen der Hypernatriämie.

### ■■■ Therapie

Die Therapie besteht in der Rehydratation mit isotonischen oder halbisotonischen Kochsalzlösungen, wobei eine Korrektur um 1(–2) mmol Natrium/h nicht überschritten werden sollte, da es andernfalls zu fatalen zerebralen Ödemen kommen kann. Auch die Zufuhr freien Wassers sollte wegen der möglichen Ausbildung eines Hirnödems vermieden werden.

### Andere Elektrolytstörungen

Zu einer Enzephalopathie kann es auch bei Hyper- und Hypokalzämie, Hyper- und Hypomagnesiämie und Hyper- und Hypophosphatämie kommen.

Bei der **Hyperkalzämie** (>2,6 mmol/l) kommt es etwa ab 3 mmol/l zu Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma und evtl. Krampfanfällen. Meist bestehen ein ausgeprägtes Durstgefühl und eine vermehrte Urinausscheidung. Die therapeutischen Optionen bestehen zunächst in Flüssigkeitsersatz, Kaliumsubstitution, Schleifendiuretika, Ionenaustauscher, Natriumbicarbonat und i.v.-Biphosphonaten. In schweren Fällen kann auch eine Dialyse notwendig werden. Weitere mittelfristige Therapien bestehen in einer Hemmung der ossären Kalziumfreisetzung, z. B. mittels Pliamycin, Galliumnitrat, Kortikosteroiden oder Calcitonin.

Bei der **Hypokalzämie** und **Hypomagnesiämie** kann es zu Verhaltensauffälligkeiten, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfällen bis hin zum Status epilepticus kommen. Bei der Hypokalzämie sind diese Symptome von Tetanie mit Chvostek- oder Trousseau-Zeichen begleitet. Die Therapie besteht in der entsprechenden Substitution.

Bei schweren **Hypophosphatämien** wurden Muskelschwächen, Polyradikulitis, Ataxie, Bewusstseinsstörungen, Hirnstamm- und Hirnnervenstörungen beschrieben, wobei auch reversible MRT-Läsionen (PRES) in Stammganglien, Thalamus und im Okzipitallappen gesehen wurden. Da die Hypophosphatämie meist im Rahmen einer kompletten (insuffizienten) parenteralen Ernährung in komplexen intensivmedizinischen Behandlungssituationen auftritt, kann nicht sicher entschieden werden, ob die beschriebenen Symptome ausschließlich durch die Hypophosphatämie zu erklären sind

oder auch im Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder anderen Faktoren.

Eine **Hyperphosphatämie** tritt meist zusammen mit einer Hyperkalzämie auf, so dass die Kausalität der Symptome (s. oben) nur schwer voneinander unterscheidbar zuzuordnen ist.

### 39.2.3 Enzephalopathien aufgrund Glukosestoffwechselstörungen

#### Diabetische Ketoazidose

Üblicherweise entsteht eine diabetische Ketoazidose (pH-Wert <7,35) beim Typ-I-Diabetes und kann gelegentlich dessen Initiations-symptom sein. Sie wird durch einen Insulinmangel bestimmt und geht mit ausgeprägter Hyperglykämie, schwerer Ketoazidose und Hyperosmolarität einher.

Allgemeine Symptome sind Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Polydipsie, Polyurie, Kussmaul-Atmung, Azetongeruch und »pseudoperitonitische« abdominelle Schmerzen. Eine Enzephalopathie tritt bei 80% der Patienten auf und präsentiert sich mit allen Stadien quantitativer Bewusstseinsstörungen (bei 10–15% bis hin zum Koma). Fokale neurologische Symptome treten selten auf. Oft läuft der Manifestation eine Infektion voraus; auch unter Glukokortikoidgaben kann die Stoffwechselsituation dekompensieren. Die Enzephalopathie wird durch die Ketoazidose und vorwiegend durch die Hyperosmolarität verursacht.

Selten tritt ein maligner Verlauf im Kindes- und Jugendalter auf, bei dem die Entwicklung eines Hirnödems mit einer hohen Sterblichkeit einhergeht.

Unter der Hyperosmolarität kann es zu den gleichen Komplikationen wie bei der Hypernatriämie kommen.

#### ■■■ Therapie und Prognose

Ziel ist die Rehydrierung unter einem dichten Monitoring von Blutglukose, Kalium und Blutgasen durch Gabe von Flüssigkeit und Insulin und Substitution von Kalium, um den unter Therapie eintretenden Kaliumstrom vom Extra- in den Intrazellulärraum zu kompensieren:

- 1000 ml/h Flüssigkeit in den ersten 4 h, dann für weitere 4 h 500 ml/h +
- Insulingabe (0,5–4 I.E./h; anzustrebende BZ-Senkung nicht über 40–80 mg/dl/h) +
- Substitution von Kalium (20 mmol KCl pro 1000 ml Infusionslösung).

Zu beachten ist, dass die Rehydrierung nicht zu rasch erfolgt, um die Bildung eines Hirnödems zu vermeiden (s. Therapie der Hypernatriämie). Begleitende Infekte werden antibiotisch behandelt.

Bei der Mehrheit der Patienten kommt es zur kompletten neurologischen Restitution. Bei älteren Patienten kann es zu

letalen Verläufen im Rahmen einer Multimorbidität, z. B. im Zusammenhang mit Infektionen, zerebrovaskulären Erkrankungen, Nierenversagen und Gerinnungsstörungen, kommen.

#### Hyperosmolare nichtketoazidotische Hyperglykämie

Diese Form der Hyperglykämie ist in der Regel eine Komplikation des Typ-II-Diabetes und tritt zusammen mit Dehydratation, Operationen, Infektionen, Sepsis, und Gabe von Kortikosteroiden oder Thiaziden auf.

Als neurologische Symptomatik zeigt sich in der Regel eine progrediente Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma; es werden jedoch häufig auch fokale Zeichen wie Aphasie, Hemisymptome, Pyramidenbahnzeichen und fokale Anfälle einschließlich einer Epilepsia partialis continua beobachtet, ohne dass strukturelle Hirnläsionen nachweisbar wären. Sowohl die fokalen als auch die generalisierten Anfälle erweisen sich als relativ resistent gegenüber einer antikonvulsiven Medikation und lassen sich oft erst unter der Reduktion der Hyperosmolarität und Hyperglykämie beherrschen.

#### ■■■ Therapie und Prognose

Unter einem dichten Monitoring von Blutglukose, Elektrolyten und Serumosmolarität erfolgt eine langsame (**Cave:** Hirnödem) Rehydrierung mit

- isotoner Kochsalzlösung (500 ml/h in den ersten 2 h; danach 250–500 ml/h) +
- Insulin (0,5–10 I.E./h) +
- Kalium (20–40 mmol KCl/l Infusionslösung).

Bei einer antikonvulsiven Therapie sollte Phenytoin wegen seiner Beeinträchtigung der endogenen Insulinausschüttung vermieden werden. Die Sterblichkeit ist mit fast 30% hoch. Im Falle des Überlebens sind allerdings in der Regel keine dauerhaften neurologischen Folgen zu erwarten.

#### Hypoglykämie

Bei einer Hypoglykämie (Blutglukose <45 mg/dl) kommt es zum Substratmangel für die Produktion energiereicher Phosphate im Gehirn. Der zerebrale Blutfluss bleibt dabei konstant. Neben dem reinen Substratmangel scheint auch die Akkumulation exzitatorischer Aminosäuren eine pathogenetische Rolle zu spielen. Eine Hypoglykämie kann aus unterschiedlichen Gründen entstehen: iatrogen unter einer Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin, akzidentelle Insulinzufuhr (z. B. in suizidaler Absicht), inadäquate parenterale Ernährung, Sepsis, Multiorgan-, insbesondere Leberversagen, endogener Hyperinsulinismus bei Insulinom.

#### ■■■ Symptomatik

Es kommt zu parasympathikotonen, sympathikotonen und neuroglykopenischen Symptomen. Sympathiko- und parasympathikotone Symptome sind Tachykardie, Palpitationen, Blässe,



Heißhunger, Schweißausbruch, Tremor, Angstgefühle und Unruhe. Bei der gleichzeitigen Einnahme von  $\beta$ -Blockern können diese autonomen Warnzeichen einer Hypoglykämie teilweise unterbleiben. Neuroglykopenische Symptome sind Bewusstseinstörungen bis hin zum Koma, Primitivreflexe, Pyramidenbahnzeichen, Koordinationsstörungen, generalisierte und fokale Anfälle und auch fokale motorische Symptome mit halbseitiger Akzentuierung, die an ein vaskuläres Geschehen denken lassen können.

Bei fortgeschrittener und weiter zunehmender Hypoglykämie sind schwere Defektzustände mit persistierendem vegetativem Status in Analogie zur schweren hypoxischen Enzephalopathie möglich. Vulnerable zerebrale Areale bei einer Hypoglykämie sind Hippocampus, Kortex und Striatum. Wiederholte Hypoglykämien können zu fortschreitenden demenziellen Zuständen führen.

#### Wichtig

Die zentralnervösen Symptome der Hypoglykämie können zerebrovaskuläre Erkrankungen imitieren. Obwohl eine Glukosebestimmung zur verpflichtenden Routine in der Notfallversorgung gehört, wird sie doch immer wieder bei suggestiven Konstellationen vermeintlich anderer Ursachen einer Bewusstseinsstörung vergessen, womit eine einfache kausale Therapie unterbleibt mit evtl. bleibenden negativen Folgen für den Betroffenen.

#### ■ ■ ■ Therapie

Die Therapie besteht in einer möglichst raschen Zufuhr von Glukose (je nach Schwere oral oder i.v.). Bei bewusstseinsgestörten Patienten erfolgt eine i.v.-Gabe von zunächst 50 ml Glukose 50% gefolgt von 500 ml Glukose 5–10%. Angestrebt wird ein Glucosespiegel  $> 100$  mg.

Zur Erfassung von Rückfällen ist ein dichtes Monitoring der Blutglucosespiegel notwendig. Meistens erfolgt eine schnelle Besserung der Symptomatik.

### 39.2.4 Seltene Enzephalopathieursachen

#### Mitochondriopathien

Die Beteiligung des ZNS bei Mitochondriopathien kann aufgrund ihrer Heterogenität bei foudroyanten Verläufen zu diagnostischen Problemen führen. Es kommt zu epileptischen Anfällen, »stroke like episodes«, Migräne, Spastik, Bewegungsstörungen, bulbären Störungen, psychiatrischen, neuropsychologischen und hypophysären Störungen. Im neurologisch-intensivmedizinischen Kontext sind v. a. die Schlaganfallartigen Symptome (»stroke like episodes«, SLE) im Rahmen eines MELAS-Syndroms von Bedeutung.

Die SLE sind vor allem gekennzeichnet durch Hemiparesen, mnestiche Syndrome, Hemianopsien, kortikale Blindheit, mi-räneartige Kopfschmerzen und epileptische Anfälle.

Die **Diagnostik** umfasst zunächst Laboruntersuchungen von Blut und Liquor (insbesondere Laktat-schämietest) und eine Muskelbiopsie. Bei negativem Ergebnis und fortbestehendem Verdacht sind genetische Untersuchungen der mitochondrialen DNA erforderlich. Hinweisend in der zerebralen Bildgebung sind bilaterale Verkalkungen (CT), multifokale »white matter lesions« (MRT) und erhöhte Laktatpeaks (MRT-Spektroskopie).

Eine spezifische **Therapie** existiert nicht; bei der symptomatischen Therapie von Anfällen sollte Valproat aufgrund seiner potenziell mitochondrien- und leberschädigenden Wirkung vermieden werden [15].

#### Andere endokrine bzw. (auto)immunvermittelte Enzephalopathien

Bei einer hypotonen Kreislaufsituation (evtl. synkopal) mit Hypoglykämie und entsprechender neurologischer Symptomatik und einer Pigmentierungsstörung der Haut muss an eine primäre oder sekundäre **Nebennierenrindeninsuffizienz** gedacht werden.

Bei einer schweren unbehandelten **Hypothyreose** kann es zu Bewusstseinsstörungen bis hin zu Koma (»Myxödemkoma«) kommen, wobei oft exogene Auslöser (z. B. Sedativa, Infekte, Operationen) bestehen. Zusätzliche Symptome sind Bradykardie, Hypotonie und Hypothermie.

Bei ausgeprägter **Hyperthyreose** mit thyreotoxischer Krise kommt es neben Temperaturerhöhung, Tachykardien, Durchfällen und Exsikkose zu deliranten Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma (»Basedow-Koma«). Auslöser sind abruptes Absetzen von Thyreostatika, Infektionen, Traumata und jodhaltige Medikamente und Röntgenkontrastmittel. Durch die zunehmende Durchführung von CT-Angiographien in der zerebrovaskulären Notfalldiagnostik sind vermehrt thyreotoxische Krisen auf Stroke Units zu erwarten und auch beobachtet worden.

Bei der **Hashimoto-Thyreoiditis**, die Frauen 7-mal häufiger betrifft als Männer, werden zum Teil schwere immunvermittelte Enzephalopathien beobachtet. Als Symptome treten Verwirrtheit, Kopfschmerzen, ataktische Störungen, Krampfanfälle, kognitive Störungen und Myoklonien auf. Schwere Verläufe können in ihrer klinischen Präsentation der Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung ähneln. Der Pathomechanismus der Hashimoto-Thyreoiditis ist nicht abschließend geklärt; unklar ist v. a. die Bedeutung vaskulitischer Veränderungen der Hirngefäße. Vorgeschlagen wird eine Unterscheidung in eine »diffus-progressive« und eine »vaskulitische« Verlaufsform [18]. Klinisch besteht zu etwa 75% eine Euthyreose, zu etwa 20% eine Hypothyreose und sehr selten eine Hyperthyreose. Diagnostisch findet man bei 70% eine Erhöhung des basalen TSH. Antimikrosomale Antikörper und Antithyroidperoxidaseantikörper finden sich bei 90% der Patienten, während Antithyroglobulin nur

bei 60% nachweisbar sind. Selten sind auch antineuronale Antikörper nachweisbar. Im MRT finden sich evtl. in den T2-gewichteten Aufnahmen bilaterale meist symmetrische Signalanhebungen im Bereich des Temporallappens und Hippocampus. Auch »Hirnfarkt muster« als Folge von vaskulitischen Manifestationen wurden beschrieben. Im Liquor sind Proteinerhöhungen häufig. Das EEG zeigt meistens Allgemeinveränderungen. Parallel zur Substitutionstherapie sollte eine immun-suppressive Therapie mit Kortikosteroiden erfolgen (je nach Schwere 100–1000 mg/24 h). Gelegentlich waren ein längerfristiger Immunsuppressiva-Einsatz mit Cyclophosphamid, Azathioprin oder Methotrexat notwendig. Eine langsame Rückbildung der Symptome ist möglich, aber nicht zwingend.

Selten kommt es zum »Coma paraproteinaemicum« im Rahmen eines Hyperviskositätssyndroms bei M. Waldenström oder multiplem Myelom. Kopfschmerzen, Benommenheit und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma gehen auf Störungen der hyperviskositätsbedingten zerebralen Mikroperfusion zurück.

## Literatur

- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C (2004) Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systemic review of randomised trials. *BMJ* 328: 1046-1050.
- Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K (2002) Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med* 28:293-298.
- Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Muray J, Hansen CA (1993) Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 21:98-103.
- Bogdanski R, Blobner M, Hanel F, Kochs E (1999) Die septische Enzephalopathie. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34:123-130.
- Bolton CF, Young GB, Zochodne DW (1993) The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 33:94-100
- Bolton CF, Young-GB (1989) Neurological complications in critical ill patients. In: Aminoff MJ. *Neurology and General Medicine*. New York. Churchill Livingstone 713-729.
- Boon P, de Reuck J, Achten E, de Bleecker J (1991) Pancreatic encephalopathy. A case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 93:137-141.
- Brouns R, De Deyn PP (2004) Neurological complications in renal failure: a review.
- Burn DJ, Bates D (1998) Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:810-821.
- Butterworth RF (2000) Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol* 13:721-727.
- Chan C, Fryer J, Herkes G, Prelog K, Harrington T (2003) Fatal brain stem event complicating acute pancreatitis. *J Clin Neurosci* 10:351-358.
- Chen R, Young GB (1996) Metabolic encephalopathies. *Ballieres Clinical Neurology* 5:577-598.
- Eggers V, Schilling A, Kox WJ, Spies C (2003) Septische Enzephalopathie. *Anaesthesist* 52:294-303.
- Ferenci P (2001) Hepatische Enzephalopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 126 Suppl 1:576-80.
- Finsterer J (2006) Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 114; 217-238.
- Garg RK (2001) Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 77:24-28.
- Hamann GF (2001) Bedeutung von Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes in der Neurologischen Intensivmedizin. *Akt Neurol* 28:103-113.
- Hartmann M et al.: Hashimoto-Enzephalopathie. *Nervenarzt*, 2000; 71: 489-494.
- Hund E (2007) Septische Enzephalopathie. *Dtsch Med Wschr* 132: 322-324.
- Kauppinen R (2005) Porphyrias. *Lancet* 365: 241-252.
- Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner G, Schneider B, Ferenci P, Madl C (2000) Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 31: 30-34.
- Kunze K (2002) Metabolic encephalopathies. *J Neurol* 249:1150-1159.
- Lewis M, Howdle PD (2003) The neurology of liver failure. *Q J Med* 96: 623-633.
- Müllges W, Stoll G (2002) Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie. *Akt Neurol* 29: 431-446.
- Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED (2000) Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 28:3019-3024.
- Schellinger PD et al.: Hepatische Enzephalopathie. *Nervenarzt*, 2003; 74: 1078-1087.
- Schellinger PD et al.: Neurologische Komplikationen renaler Erkrankungen. *Akt Neurol*, 2003; 30: 375-381.
- Schwarz S, Schwab S, Fabian CW, Schellinger P, Orberk E, Hund E (1997) Sepsis: unklare Bewußtseinstörung als Initialsymptom. *Klinik und Pathophysiologie der septischen Enzephalopathie*. *Nervenarzt* 68:292-297.
- Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J (2006). Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 114; 1-7.
- Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ (2005) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 35:83-90
- The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Engl J Med* 346:549-556.
- Wijidicks EFM (1995) Neurology of critical illness. *Contemporary Neurological Series No. 43*; Philadelphia, FA Davis.
- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin W, Wells GA (1992) The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 9:145-152.

### 39.3 Alkoholdelir und Wernicke-Enzephalopathie

M. Maschke, C. Klawe

#### 39.3.1 Alkoholdelir

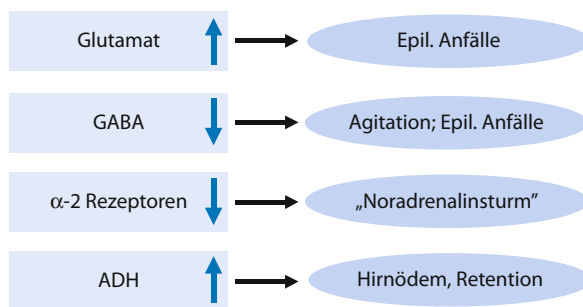


Viele alkoholabhängige Patienten zeigt bei Beendigung des Alkoholkonsums in variabler zeitlicher Latenz eine Entzugssymptomatik, wobei das führende Symptom bei allen Entzugssyndromen der Tremor sowie eine vegetative Hyperaktivität ist. Die lebensbedrohliche Steigerung des Alkoholentzugssyndroms ist das Alkoholentzugsdelir, welches durch eine Kombination aus psychischen, autonomen und neurologischen Symptomen gekennzeichnet ist. Etwa 5% (3–15%) der Alkoholkranken erleiden unter einem Alkoholentzug ein Delir. Nicht selten kommt es im Rahmen der Behandlung einer anderen alkoholbedingten Erkrankung erst im Krankenhaus zu einem Delir. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass bis zu 21% der in allgemeinen Krankenhäusern erfolgten Aufnahmen direkt oder indirekt durch eine Alkoholabhängigkeit verursacht sind [7]. Dabei ist zu beachten, dass auch unter moderner Therapie das Alkoholentzugsdelir eine intensivmedizinisch zu behandelnde Erkrankung darstellt. Die Letalität des unbehandelten Delirs liegt bei 15%, unter optimaler Therapie immerhin auch heutzutage noch bei 2%.

#### ■ ■ ■ Pathogenese

Das Alkoholdelir wird durch einen abrupten Alkoholentzug nach jahrelanger Aufnahme von 80–120 g reinem Alkohol täglich oder regelmäßigen Alkoholexzessen (sog. Quartalstrinken) ausgelöst. Gelegentlich kann ein milder Abfall des Alkoholspiegels, selten ein Alkoholexzess ebenfalls ein Alkoholdelir auslösen. Zahlreiche Studien haben versucht, prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines Alkoholentzugsdelirs zu identifizieren. Dabei sind mehrere bei Aufnahme zu erhebende Parameter möglicherweise prädiktiv: vorhandene Infektion, bereits bestehende Tachykardie mit einer Herzfrequenz über 120/min, klinische Zeichen eines Alkoholentzugs bei einer Blutalkoholkonzentration von über 1‰, Alkoholentzugsanfälle in der Vorgeschichte und/oder ein Alkoholentzugsdelir in der Vorgeschichte [26].

Die chronische Alkoholfuhr führt im Organismus zu einer Veränderung des Neurotransmitterhaushalts, so dass bei Wegfall der gewohnten Alkoholaufnahme entsprechende Symptome auftreten. Die wichtigsten Veränderungen sind in einer Überaktivität des glutamatergen Systems (symptomatische epileptische Anfälle), verminderte GABA-erge Inhibition (Unruhe, Agitiertheit, epileptische Anfälle), Reduktion der  $\alpha$ -2-Rezeptoren (sympathische Überaktivität, sog. »Noradrenalinsturm« mit Tachykardie, Hypertension, Tremor und Hyperhidrose), Ansteigen der Anzahl der dopaminergen Rezeptoren (verzögert



■ Abb. 39.5. Pathogenese des Alkoholentzugsdelirs.

auf tretende produktiv psychotische Symptomatik), verminderter cholinerge Transmission (kognitive Defizite) und vermehrte ADH-Sekretion (Flüssigkeitsretention, Hirnödem) zu sehen ([11, 16, 18, 30]; ■ Abb. 39.5). Die gesteigerte Aktivität des glutamatergen Systems führt sekundär zu einer erhöhten Neurotoxicität durch oxidativen Stress [40].

#### ■ ■ ■ Symptomatik

Die typische Klinik eines vollständig ausgeprägten Delirs besteht in einem Symptomenkomplex aus psychischen bzw. psychotischen Symptomen, neurologischen Symptomen und Symptomen der vegetativen Entgleisung [18, 20].

Die **psychischen bzw. psychotischen Symptome** beinhalten eine zunehmende Orientierungsstörung, inkohärentes Denken, Verknennung der Umwelt, affektive Labilität mit häufigem Wechsel zwischen Angst und Aggressivität sowie eine psychomotorische Unruhe. Die eindrucklichsten Symptome finden sich jedoch in Form eines halluzinatorischen Syndroms mit lebhaften, zumeist unbunten optischen und taktilen Halluzinationen (häufig Bewegungen kleiner Figuren (Mikropsie) oder Würmer, Käfer, kleine Elefanten auf der Haut) und einer erhöhten Suggestibilität (Patient liest von einem leeren Blatt ab, trinkt aus dem imaginären Glas, bindet Knoten ohne Faden).

Die **neurologischen Symptome** sind zum einen durch den Tremor (6–8/s) der Hände, teilweise auch der Zunge und der Augenlider mit Tendenz zur Verstärkung bei motorischer Aktivität und emotionaler Belastung und zum anderen durch Alkoholentzugsanfälle gekennzeichnet.

Letztendlich sind die **Symptome der vegetativen Entgleisung**, die, die neben den Laborwertveränderungen, am ehesten zu einer lebensbedrohlichen Situation führt. Dabei kommt es zu einer Hyperthermie, hypertonen Blutdruckwerten, einer Tachykardie sowie einer profusen Hyperhidrose. Gerade bei der vegetativen Entgleisung spielen prämorbidet Erkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen, in der Gefährdung des Patienten eine wesentliche Rolle.

Zusätzliche Symptome, die bei einem Patienten, bei dem eine Fremdanamnese nicht möglich ist und der keine eigenen Angaben zur Abhängigkeitsanamnese machen kann, auf ein Alko-

holentzugsdelir hinweisen können, finden sich in den körperlichen Zeichen der langjährigen Alkoholabhängigkeit. Es lassen sich häufig neben Zeichen der Leberdysfunktion (Lebervergrößerung, Gerinnungsstörung, Ikterus, Spider Nävi) eine globale Muskelatrophie als Zeichen der Malnutrition und der alkoholischen Myopathie, eine Stammfettsucht, Teleangiektasien im Gesichtsbereich sowie Zeichen der alkoholbedingten Polyneuropathie (trophische Störungen an den Füßen bzw. Händen, erloschene Achillessehnenreflexe, Atrophien der intrinsischen Fuß- und Handmuskulatur sowie verminderte Pallästhesie) nachweisen.

Klinisch werden unterschiedliche **Schwergrade** unterschieden, die jedoch ein Kontinuum darstellen:

- Das **Alkoholentzugssyndrom** (sog. »Prädelir«) mit allenfalls flüchtigen Halluzinationen oder einer leichtgradigen vegetativen Symptomatik mit Schreckhaftigkeit, Schlafstörungen, Schwitzen und morgendlichem Tremor, zudem fakultativ epileptische Anfälle vom Grand-mal-Typ.
- Das **vollständige Delir** (Delirium tremens) zeigt alle Symptome mit Bewusstseins-, affektiven und Orientierungsstörungen, Übererregbarkeit und Symptome des halluzinatorischen Syndroms (illusionäre Verkennungen, optische und taktile Halluzinationen, Suggestibilität) und eine vegetative Entgleisung (Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Hyperhidrose, Tremor).
- Das **lebensbedrohliche Delir** macht 7% aller Delirien mit der Symptomatik des vollständigen Delirs aus und ist von schweren, v. a. kardialen und pulmonalen Komplikationen und schweren Bewusstseinsstörungen bestimmt.

### Diagnostik

#### Laborwertveränderungen

Üblicherweise sind die  $\gamma$ -GT, AP, GOT, GPT und das MCV erhöht. Bei langjähriger Alkoholkrankung finden sich häufig auch eine leichte makrozytäre (seltener mikrozytäre) Anämie sowie eine Thrombozytopenie.

#### Wichtig

Bei Patienten mit einem Alkoholentzugsdelir spielen die verminderte Konzentration von Elektrolyten und Vitaminen eine übergeordnete Rolle.

Eine **Hypomagnesiämie** ist in 30% der Patienten durch eine erhöhte Exkretion (um 160–260%) von Magnesium nachweisbar und geht mit einer erhöhten Mortalität und Liegedauer auf ICU, ventrikulären Tachykardien (Torsades de Pointes) und einer erhöhten Anfallsneigung einher [39]. Die erhöhte Exkretion des Magnesiums bedingt durch eine gesteigerte Kaliuresis eine sekundäre **Hypokaliämie**. Darüber hinaus kommt es häufig zu einer **Hyponatriämie**, die bei zu raschem Ausgleich gerade bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit das Risiko einer zentralen pontinen oder extrapontinen Myelinolyse birgt und wahr-

scheinlich weitaus häufiger subklinisch auftritt als bisher vermutet [35]. Das Vitamin B1 und andere wasserlösliche Vitamine sind bei begleitender Malnutrition erniedrigt, wobei die Bestimmung des Vitamin-B1-Spiegels häufig noch normal ist und erst die Bestimmung der Transketolaseaktivität einen Vitamin-B1-Mangel anzeigen kann [19].

Die **Differenzialdiagnose** des Alkoholdelirs umfasst andere delirante Zustände mit produktiv-psychotischen Phänomenen und vegetativer Entgleisung (■ Tab. 39.4). Dabei ist in erster Linie an ein Delir bei Entzug anderer GABA-erger Substanzen (v. a. Benzodiazepin- oder Barbituratentzug) oder einen Entzug von illegalen Drogen zu denken. Darüber hinaus kommen Intoxikationen mit Medikamenten (insbesondere Psychopharmaka) oder die Einnahme antriebssteigernder Drogen wie z. B. Amphetamine oder Kokain in Betracht.

Bei älteren Patienten kann an Verwirrheitszustände bei vorbestehender Demenz und bei entsprechender Komorbidität an endokrine oder metabolische Enzephalopathien gedacht werden, wobei bei diesen die Antriebsminderung und die Bewusstseinsminderung stark im Vordergrund stehen. Das anticholinerge Syndrom und eine produktive schizophrene oder schizoaffektive Störung sind ebenso eher seltene Differenzialdiagnosen wie posthypoxische oder posthypoglykämische Durchgangssyndrome. Im Rahmen infektiöser Erkrankungen können eine Meningitis oder Enzephalitis oder eine septische Enzephalopathie einem Delir ähneln.

### Therapie

Ziel der Behandlung ist die Verhinderung eines voll ausgeprägten Delirs und die Verhinderung von Alkoholentzugsanfällen. Im Falle eines bereits bestehenden Delirs fokussiert sich die Therapie auf die Verkürzung der Dauer des Delirs und auf die Therapie der mit dem Delir verbundenen lebensbedrohlichen Entgleisung vitaler Funktionen.

#### Wichtig

Die Therapie findet in jedem Fall stationär unter Überwachung der Vitalfunktionen statt, bei einem vollständigen Delir auf einer Intensivstation.

### Allgemeine Maßnahmen

Bei Aufnahme des Patienten erfolgt neben einer Routinelaborentnahme ein Drogenscreening zum Ausschluss der Einnahme anderer Substanzen als Alkohol und die Bestimmung der Blutalkoholkonzentration. Zudem wird ein sicherer venöser Zugang gelegt und wegen der Gefahr der Wernicke-Enzephalopathie zunächst Vitamin B1 (50–100 mg) infundiert bevor glukosehaltige Infusionslösungen verwendet werden können. Sofern die Vitalfunktionen stabil sind erfolgt dann eine exakte internistische und neurologische Untersuchung sowie die Erhebung der Eigen- und Fremdanamnese.

■ **Tab. 39.4.** Wichtige Differenzialdiagnose des Alkoholentzugsdelir

| Erkrankung                                                                                         | Zusatzdiagnostik                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Delir bei Entzug von Medikamenten und Suchtstoffen                                                 | Drogenscreening mit Bestimmung der Benzodiazepine, Barbiturate, Trizyklische Antidepressiva, Amphetamine, Kokain, Morphine im Urin |
| Metabolische Enzephalopathien (hepatische Enzephalopathie, Enzephalopathie bei Niereninsuffizienz) | Ammoniak, Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure im Serum<br>Leberhautzeichen wie Caput medusae, Spider Nävi, Sklerenikterus   |
| Endokrine Enzephalopathien (Nebennierenrindeninsuffizienz, Hashimoto-Enzephalitis)                 | T3, T4, TSH, Thyreoglobulinantikörper<br>Cortisol, ACTH, Elektrolyte im Serum                                                      |
| Virale oder bakterielle Meningoenzephalitis                                                        | Fieber, CRP und Leukozyten erhöht, Liquor: Zellzahl- und Protein-<br>erhöhung, Laktat erhöht, Glukose je nach Erreger erniedrigt   |
| Schizoaffektive Psychosen, Schizophrene Psychosen, kurzfristige psychotische Störungen             | Fremdanamnese                                                                                                                      |
| Wernicke-Enzephalopathie                                                                           | Vitamin-B1-Spiegel, Transketolaseaktivität, MRT-Veränderungen in<br>Strukturen des Papez-Neuronenkreises                           |
| Non-convulsiver Status epilepticus                                                                 | EEG-Veränderungen, Anamnese                                                                                                        |
| Ischämische Infarkte oder intrazerebrale Blutungen im Thalamus                                     | MRT/CCT mit Nachweis der Infarkte bzw. der Intrazerebralen Blutung                                                                 |

Bei einem Patienten mit vollständigem Delir sollte eine Unterbringung nach PsychKG vorgenommen werden und der Patient anschließend adäquat überwacht werden. Bei notwendiger Fixierung zur Vermeidung einer Eigengefährdung sollten die Fixierungszeiträume auf ein Minimum beschränkt bleiben und auf eine 5-Punkt-Fixierung (Extremitäten, Bauchgurt) geachtet werden. Der Patient sollte in eine ruhige, gut beleuchtete Umgebung gebracht werden, um die Unruhe und Angst nicht zu ver-

■ **Tab. 39.5.** Allgemeine Maßnahmen bei Alkoholentzugsdelir

| Störung                               | Maßnahme                                                                                |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Magnesiummangel                       | Zusätzliche Gabe von 100 mg/24 h<br>Magnesiumcitrat oder -aspartat                      |
| Hyponatriämie                         | Langsamer Ausgleich mit einer Stei-<br>gerung des Natriumspiegels maximal<br>0,6 mmol/h |
| Hypokaliämie                          | Substitution unter Kontrolle des<br>Kaliumspiegels                                      |
| Exsikkose                             | Flüssigkeitssubstitution unter<br>ZVD-Kontrolle                                         |
| Thiaminmangel                         | Vitamin-B1-Substitution vor erster<br>Glukosegabe (50–100 mg)                           |
| Unruhe, Agitation,<br>Fremdaggression | 5-Punkt-Fixierung, ruhige Umgebung,<br>bedarfsadaptierte Gabe von Neuro-<br>leptika     |

stärken (z. B. möglichst nicht auf dem Gang oder in einer Notaufnahme länger als notwendig belassen, möglichst Einzelzimmer auf einer Intensivstation; ■ Tab. 39.5).

Die Flüssigkeitszufuhr sollte je nach individuellem Bedarf unter ZVD-Kontrolle und inklusive einer exakten Bilanzierung (inadäquate ADH-Sekretion möglich) erfolgen. Aufgrund des möglichen Magnesiummangels ist die Gabe von Magnesium (100 mg Magnesiumcitrat oder -aspartathydrochlorid) und Spurenelementen sinnvoll. Eine häufig bestehende Hypokaliämie und Hyponatriämie sollten ausgeglichen werden. Bei einer Hyponatriämie sollte auf einen langsamen Ausgleich wegen der Gefahr der zentralen pontinen Myelinolyse (Steigerung des Natriumspiegels maximal 0,6 mmol/h, maximal 10 mmol/Tag) geachtet werden, wobei das auch von Dauer und Ausmaß der Hyponatriämie abhängig gemacht werden kann. Zunächst sollte der Flüssigkeitshaushalt unter engmaschiger Natriumkontrolle ausgeglichen werden, erst bei darunter weiterem Abfall oder ausbleibendem Anstieg eine Substitution mit 0,9%iger NaCl-Lösung als kontinuierlicher Infusion vorgenommen werden. Stündliche BGA-Kontrollen sind in den ersten 24 h sinnvoll.

### Spezifische Therapie

Im besten Fall sollte die Medikation zur Behandlung des Alkoholentzugsdelirs sedieren, ohne die vitalen Schutzreflexe zu beeinträchtigen, epileptische Anfälle vermeiden, die autonome Hyperaktivität reduzieren und antipsychotisch wirksam sein, ohne wesentliche Nebenwirkungen zu entwickeln. Aus diesen Anforderungen wird rasch ersichtlich, dass die Therapie des Alkoholentzugsdelirs häufig eine Kombinationstherapie ist, da keine Einzelsubstanz die Anforderungen vollständig erfüllen kann.



Darüber hinaus richtet sich die Medikation nach dem Schweregrad des Delirs, nach den Begleiterkrankungen und nach dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Medikation. Wichtig erscheint dabei, dass heutzutage die Gabe der Medikamente symptomorientiert anhand von validierten Skalen erfolgen sollte, um einer Über- aber auch eine Unterdosierung zu vermeiden. Die dabei am meisten verbreitete Skala ist die revidierte Fassung der CIWA-A (Clinical Institute Withdrawal for Alcohol Scale) und daran angelehnte Skalen [36, 41].

Schwierig in der Erstellung von Leitlinien zur Behandlung des Alkoholentzugsdelirs bleibt weiterhin, dass gute randomisierte, kontrollierte Studien speziell zur Behandlung des vollständigen Delirs fehlen. Dagegen sind Studien zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms ohne Delir häufig, gute Studien zum Vergleich einzelner Substanzen jedoch rar.

Die Wirkung von **Benzodiazepinen** gegen Placebo bzw. ein anderes Verum aus 11 Studien mit 1286 Patienten wurde in der Metaanalyse untersucht [13] und folgende Ergebnisse identifiziert:

- Benzodiazepine sind Placebo überlegen,
- keine andere Substanz einschließlich  $\beta$ -Blockern, Carbamazepin, Clonidin ist günstiger.

Dabei ist allerdings zu beachten, dass Clomethiazol in den USA nicht zugelassen ist und daher nicht in die Metaanalyse einbezogen wurde. In einer weiteren Metaanalyse [23] wurde gezeigt, dass Benzodiazepine die Schwere des Entzugs, die Häufigkeit von manifesten Delirien und von epileptischen Anfällen reduzieren. Eine neuere Metaanalyse [25] zeigt ebenfalls eine eindeutige Wirkung der Benzodiazepine, wobei jedoch eine eindeutige Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten nicht nachgewiesen werden konnte.

## Fazit

Zusammengefasst sind Benzodiazepine in der Anwendung sicher und effektiv. Inwieweit Benzodiazepine sicherer und effektiver sind als Clomethiazol kann nicht eindeutig beantwortet werden. Aus der Erwägung der gegenüber anderen Benzodiazepinen wesentlich geringeren Kumulation ist Lorazepam (mittellange Halbwertszeit, Abbau durch Glukuronidierung) den anderen Benzodiazepinen vorzuziehen.

**Clomethiazol** (in Österreich nicht zugelassen) fördert die GABA-erge und glycinerge Inhibition und wirkt darüber sedierend, vegetativ stabilisierend, antikonvulsiv und anxiolytisch. Eine Studie [24] gab einen Hinweis darauf, dass Clomethiazol speziell in der Behandlung des Delirs möglicherweise etwas potenter ist als Benzodiazepine; eine weitere zeigt die Überlegenheit von Clomethiazol gegenüber Carbamazepin [29]. Überdosierungen kommen leichter vor. Hauptnebenwirkungen sind Bronchorrhö (kontraindiziert bei Lungenerkrankungen), Atemdepression und Kreislaufhypotonie sowie Bradykardie. In der Kombina-

tion mit  $\beta$ -Blockern kommt es zu einer Verstärkung der Bradykardie und in Kombination mit Carbamazepin ist eine erhöhte Dosis erforderlich. Die parenterale Applikationsform ist nicht mehr verfügbar. Auch Clomethiazol ist mit Alkohol und anderen GABA-ergen Substanzen (Benzodiazepine) kumulativ wirksam. Heutzutage sollte selbstverständlich sein, dass die Anwendung des Präparats wegen seines hohen sekundären Abhängigkeitspotenzials nur stationär erfolgt.

Die Behandlung des unvollständigen Delirs kann alternativ zu Benzodiazepinen oder Clomethiazol auch mit unterschiedlichen **Antikonvulsiva** (Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Tiagabin) durchgeführt werden, wobei die Studienergebnisse hinsichtlich einer Gleichwertigkeit oder gar Überlegenheit gegenüber Clomethiazol oder Benzodiazepinen sehr heterogen sind. **Carbamazepin** ist beim Entzugssyndrom (unvollständiges Delir) nach älteren Studien in einem 6-Tages-Schema [29] wirksam und Phenobarbital und Oxazepam ebenbürtig [2, 17]. Nach einer kleinen randomisierten, einfach-blinden Untersuchung [32] mit 37 Patienten im Entzugssyndrom hat es gegenüber dem Clomethiazol den Vorteil der geringeren kognitiven Beeinträchtigung. Es muss jedoch unterstrichen werden, dass es keine Studien zum Einsatz von Carbamazepin beim voll ausgebildeten Delir gibt. Inwieweit Antikonvulsiva insgesamt eine gute Alternative zu Clomethiazol oder Benzodiazepinen darstellen, bleibt nach einer neueren Metaanalyse weiterhin unklar [28]. Aus der Sicht der Autoren sind die Antikonvulsiva lediglich als 2. Wahl bei der Behandlung des Delirs zu sehen.

**Neuroleptika** sind sicher nicht als Monotherapie in der Behandlung des Alkoholentzugsdelirs geeignet (erhöhte Anfallsneigung). Zudem wurden unter Neuroleptika immer wieder maligne Herzrhythmusstörungen beschrieben. In einer Metaanalyse [23] erhöhten Neuroleptika das Risiko während eines Delirs zu versterben sogar um das 6,6fache gegenüber Sedativa. In den wenigen randomisierten Studien hatte Haloperidol als add-on zu Benzodiazepinen allerdings wenig Nebenwirkungen [33]. In einer Metaanalyse waren Neuroleptika gegenüber Benzodiazepinen unterlegen [22].

### Praxistipp

Die Wirkung bei ausgeprägte Halluzinationen und psychotischen Anteilen des Delirs ist jedoch so exzellent, dass bei Patienten mit diesen Symptomen zumeist nicht auf Neuroleptika verzichtet werden kann.

Beim sehr schweren, lebensbedrohlichen Delir reicht die orale Behandlung häufig nicht aus, so dass eine **intravenöse Kombinationstherapie** durchgeführt werden muss. Intravenöse Benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam oder Midazolam) sollten mit Haloperidol kombiniert werden. Supplementär wird Clonidin i.v. eingesetzt. Clonidin ist als  $\alpha_2$ -Rezeptoragonist bei milden Entzugssyndromen p.o. zur Kontrolle von Hypertension und Tachykardie geeignet [1]. Es eignet sich zur ergänzenden

Beeinflussung der vegetativen Entgleisung mit einer Initialdosis von 0,025 mg/h i.v. und Tagesdosen von 0,29–2,37 mg [5]. Die Kombinationstherapie des komplizierten Delirs auf einer Intensivstation wurde mehrfach in Studien untersucht. In einer prospektiven kontrollierten Studie an 156 Patienten wurden die Kombinationen Flunitrazepam/Clonidin vs. Clomethiazol/Haloperidol vs. Flunitrazepam/Haloperidol untersucht [33]. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Flunitrazepam/Clonidin dürfte hinsichtlich der Pneumoniehäufigkeit und Beatmungsbedürftigkeit Vorteile bieten, allerdings war die Wirkung auf Halluzinationen schlechter und kardiale Komplikationen kamen vermehrt vor. Die gleiche Arbeitsgruppe wies bei 44 chirurgischen Patienten nach, dass die Kombinationstherapie mit Flunitrazepam + Clonidin + (bei Halluzinationen) Haloperidol bedarfsadaptiert mit Boli günstiger ist als die Dauerinfusion mit Flunitrazepam: leichteres Alkoholzugsyndrom, Medikation niedriger, Pneumonien seltener, Aufenthalt auf der Intensivstation kürzer [34].

Die praktische Vorgehensweise in der spezifischen Therapie richtet sich nach der revidierten Fassung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (■ Tab. 39.6; [20]).

### ➤ ➤ Fazit

Das Alkoholzugsyndrom ist auch unter modernen Therapiebedingungen eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung speziell bei Patienten mit hoher Komorbidität. Das Hauptaugenmerk muss in der Behandlung auf eine adäquate Überwachung und Stabilisierung der Vitalfunktionen gerichtet werden, um lebensbedrohliche Kreislaufkomplikationen zu vermeiden. Da die Medikation selbst durch die Nebenwirkungen kritische Komplikationen verursachen kann, sollte einer bedarfsgesteuerten Gabe der einzelnen Substanzen in der Kombinationstherapie gegenüber einem festen Therapieschema der Vorzug gegeben werden.

■ Tab. 39.6. Therapie des Alkoholzugsyndroms

| Therapie                                                                                | Dosierung                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Unvollständiges Delir/Alkoholzugsyndrom</b>                                       |                                                                                                                                                        |
| Klinische Überwachung und Allgemeinthherapie bei sehr milden Verläufen, evtl. mit       |                                                                                                                                                        |
| Clomethiazol                                                                            | 4×2 Kapseln á 192 mg/24 h p.o. (oder 4×10 ml Saft/24 h), Reduktion nach Klinik oder bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar                                |
| oder Diazepam                                                                           | 4- bis 6-mal 10 mg/24 h p.o., Reduktion um 10%/24 h <b>oder</b> 3×20 mg im Abstand von 2 h als »loading dose« oder bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar |
| oder Lorazepam                                                                          | 4- bis 6-mal 1 mg/24 h p.o., Reduktion um 10%/24 h oder bedarfsadaptierte Gabe nach CIWA-Ar                                                            |
| <b>II. Vollständiges Delir</b>                                                          |                                                                                                                                                        |
| Clomethiazol                                                                            | 4- bis 8-mal 2 Kapseln á 192 mg/24 h p.o. (oder jeweils 10 ml Saft), Reduktion nach Klinik                                                             |
| oder Clomethiazol + Haloperidol                                                         | 4- bis 6-mal (max. 12-mal) 2 Kapseln á 192 mg/24 h p.o. (oder jeweils 10 ml Saft) + 3- bis 6-mal 5–10 mg/24 h p.o. oder i.v.                           |
| oder Diazepam + Haloperidol                                                             | 6 × 10 mg p.o. pro Tag + 3- bis 6-mal 5–10 mg/24 h p.o. oder i.v.                                                                                      |
| oder Lorazepam + Haloperidol                                                            | 6 × 1 mg p.o. pro Tag + 3- bis 6-mal 5–10 mg/24 h p.o. oder i.v.                                                                                       |
| <b>III. Lebensbedrohliches Delir (vollständiges Delir, orale Therapie unzureichend)</b> |                                                                                                                                                        |
| Diazepam                                                                                | 120–240 mg/24 h i.v. (kontinuierlich oder als Boli)                                                                                                    |
| oder Midazolam                                                                          | Max. 20 mg/h, nach Wirkung                                                                                                                             |
| Fakultativ zusätzlich Haloperidol                                                       | 3- bis 6-mal 5 (in Ausnahmen 10) mg/24 h i.v.                                                                                                          |
| Fakultativ zusätzlich Clonidin                                                          | Initial 0,025 mg/h i.v., Dosis bei Bedarf erhöhen                                                                                                      |

### 39.3.2 Wernicke-Enzephalopathie



Die Wernicke-Enzephalopathie (Polioencephalitis hämorrhagica superior) ist eine akute Erkrankung des Gehirns, die durch einen Thiaminmangel ausgelöst wird und erstmals 1881 von Carl Wernicke beschrieben wurde [21, 31]. Der für die Diagnose wegweisende Symptomenkomplex besteht aus einer Ophthalmoparese, Nystagmus, Ataxie und Bewusstseinsminderung. Die Alkoholabhängigkeit ist gerade in Westeuropa der Hauptrisikofaktor für die Wernicke-Enzephalopathie, aber auch andere Erkrankungen, die mit einer Malnutrition oder Malresorption einhergehen (u. a. fortgeschrittene Tumorerkrankungen, Anorexia nervosa, intensivmedizinische inkorrekt durchgeführte parenterale Ernährung), können zu einer Wernicke-Enzephalopathie führen. Die Letalität ist mit 17% selbst bei früher Behandlung der Erkrankung weiterhin sehr hoch. Die Erkrankung selbst ist wahrscheinlich deutlich unterdiagnostiziert, da die korrekte Diagnose nach Schätzungen nur in 20% der klinischen Fälle gestellt wird [9].

#### ■■■ Pathogenese

Die Ursache der Wernicke-Enzephalopathie ist immer ein Thiaminmangel, der möglicherweise vor dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition zu der Erkrankung führt. Neben der Alkoholabhängigkeit sind mittlerweile eine ganze Reihe von möglichen Ursachen beschrieben worden: exzessives Fasten (z. B. bei Anorexia nervosa), inadäquate parenterale Ernährung (zu hohe Kohlenhydratzufuhr), Hämodialyse, Urämie, Hyperemesis gravidarum, disseminierte Tuberkulose, disseminierte lymphatische Tumore und Karzinome, Operationen zur Behandlung der Adipositas [31]. Möglicherweise prädisponiert auch ein höheres Alter für die Entstehung einer Wernicke-Enzephalopathie [27]. Die Kombination aus einer Alkoholabhängigkeit mit intermittierend sehr hohen Blutalkoholkonzentrationen und einem Thiaminmangel scheint für bestimmte Hirnregionen dabei besonders toxisch zu wirken [10].

Thiamin ist in Form seines Pyrophosphats als Coenzym an der Glykolyse (Pyruvatdehydrogenasekomplex), am Trikarbonsäurezyklus ( $\alpha$ -Ketoglutaratdecarboxylase) und am Hexosemonophosphatshunt (Transketolase) beteiligt. Ob der Thiaminmangel sich am ZNS unmittelbar über einen gestörten Kohlenhydratstoffwechsel oder aber möglicherweise indirekt über Veränderungen des Metabolismus von Neurotransmittern wie Serotonin, Glutamat, Aspartat und Histamin auswirkt, kann momentan nicht beantwortet werden.

Die Bestimmung der Thiaminkonzentration ist zumeist wenig hilfreich, da bei den meisten Patienten mit Alkoholabhängigkeit zumindest in Deutschland der Wert normal ist [19]. Wichtiger ist die Transketolaseaktivität im Serum, die bei den allermeisten Patienten mit einer Wernicke-Enzephalopathie vor Beginn der Behandlung signifikant erniedrigt ist. Dabei versteht sich von selbst, dass bei dem Verdacht auf eine Wernicke-

Enzephalopathie nicht mit der Behandlung auf den Befund einer solchen Thiamin- oder Transketolaseaktivitätsbestimmung gewartet wird.

Neuropathologisch finden sich typischer Weise symmetrische hämorrhagische, spongiforme Läsionen, die sich in Thalamus und Hypothalamus in der Nähe der Seitenventrikel, in der Nachbarschaft des Aquädukts und am Boden des 4. Ventrikels nachweisen lassen. Zusätzlich können zerebelläre Veränderungen vorliegen. Läsionen im anterioren Thalamus finden sich v. a. bei Patienten mit Korsakow-Psychose. Kortikale Läsionen insbesondere im Hippocampus und im Frontallappen lassen sich auch bei Wernicke-Patienten ohne Korsakow-Psychose nachweisen [8].

#### ■■■ Symptomatik

Die Klinik ist wesentlich durch die Kombination von Störungen der Okulomotorik und der Bewusstseinsminderung dominiert. Sehr häufig beginnt die Erkrankung dabei mit einer Stand- und Gangataxie, die nach wenigen Tagen von den Okulomotorikstörungen und den psychischen Symptome gefolgt wird. Es gibt aber genauso häufig den abrupten Beginn mit allen Symptomen der Wernicke-Enzephalopathie.

Die **Okulomotorikstörungen** umfassen einen vornehmlich horizontalen Blickrichtungsnystagmus und eine häufig bilaterale Abduzensparese sowie konjugierte horizontale Blickparesen. Vertikale Störungen der Blickmotorik sind deutlich seltener. Darüber hinaus kommt es nicht selten zu einer internukleären Ophthalmoplegie und im weiteren Verlauf zu einer vollständigen Blickparese und efferenten Pupillenstörungen.

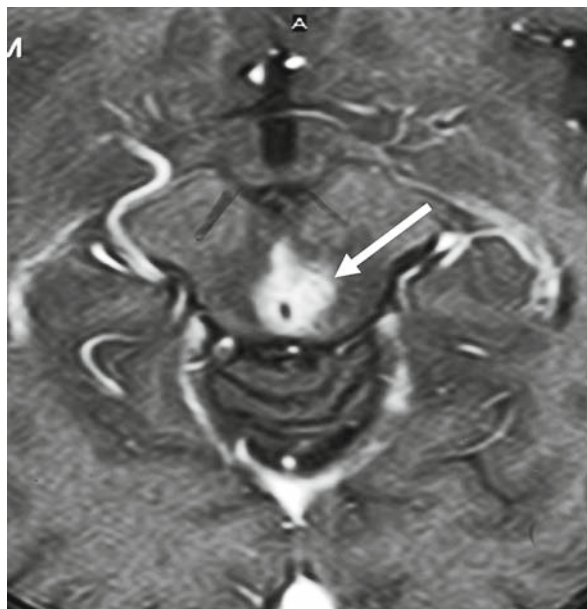
Die **Ataxie** ist durch eine Stand- und Gangstörung gekennzeichnet. Eine Extremitätenataxie und eine Sprechataxie sind nur sehr selten vorhanden.

Die **psychischen Störungen** umfassen neben einem variabel ausgeprägten Verwirrheitszustand eine Antriebsminderung, Aufmerksamkeitsminderung und Desorientierung v. a. für Raum und Zeit. Im weiteren Verlauf entwickeln die Patienten eine Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma. Bei Progression der Erkrankung in ein Wernicke-Korsakoff-Syndrom stehen die mnestischen Defizite v. a. für das Kurzzeitgedächtnis im Vordergrund und es kommt zu Konfabulationen.

Gleichzeitig zu den oben genannten Symptomen können eine zerebelläre Ataxie, wie sie auch bei der isolierten alkoholischen Kleinhirnvorderlappenatrophie beobachtet wird, und eine alkoholische Polyneuropathie vorliegen. Darüber hinaus können eine vegetative Dysregulation mit Hypothermie und Hypotension und epileptische Anfälle auftreten. Sehr selten ist eine Optikuschädigung bis hin zu einer Amaurosis beschrieben [37].

#### ■■■ Diagnostik

Kernspintomographisch finden sich die Läsionen der Wernicke-Enzephalopathie in der T2-Gewichtung und Flair-Gewichtung als hyperintense Veränderungen im Thalamus und Hypo-



■ **Abb. 39.6.** Kontrastmittelanreicherung bei Wernicke-Enzephalopathie. In der T1-Gewichtung findet sich eine deutliche Kontrastmittelanreicherung um den Aquaeductus mesencephali (Pfeil).

thalamus in der Nähe der Seitenventrikel, in der Nachbarschaft des Aquädukts und am Boden des 4. Ventrikels sowie in den Corpora mamillaria [6]. Es wird häufig ein deutliches Gadoliniumenhancement subependymal im Bereich des III. und IV. Ventrikels und des Aquaeductus mesencephali beobachtet [14]. In der diffusionsgewichteten MRT finden sich Zeichen eines vasogenen Hirnödems in den typischen Lokalisationen der Wernicke-Enzephalopathie ([3]; ■ Abb. 39.6).

Der Liquor ist zumeist unauffällig, wobei leichte Erhöhungen des Liquorproteins möglich sind. Das EEG zeigt in etwas 50% der Patienten unspezifische Veränderungen, die differenzialdiagnostisch nicht hilfreich sind. Veränderungen der subponton generierten FAEP-Komponenten (I–III) wurden bei Wernicke-Enzephalopathie beschrieben.

Die **Differenzialdiagnose** umfasst alle Psychosyndrome und komatösen Zustände, die ohne pathologische Befunde in bildgebenden Verfahren (Intoxikationen, Entzugssyndrome, psychiatrisch erklärbarer Stupor, Status epilepticus, Anfälle, basilläre Migräne) und mit solchen (virale und bakterielle Hirnstammenzephalitiden, Infarkte im hinteren Stromgebiet, Lymphome, infratentorielle Blutungen) einhergehen (■ Tab. 39.7).

Bei Suchtkranken und hospitalisierten Patienten werden neu aufgetretene Psychosyndrome oft anderen Pathomechanismen zugeschrieben, bevor sich die Wernicke-Enzephalopathie durch Augenbewegungsstörungen und Koordinationsstörungen zu erkennen gibt. Besonders bei einem Entzugsdelir offenbaren meist erst diese Symptome die zerebrale Avitaminose, welche dann die Prognose (prolongiertes Psychosyndrom) im Weiteren bestimmt. Insofern kann beim Alkoholkranken die genaue zeitliche Zuordnung des Beginns zerebellärer Symptome entscheidend sein (DD: spätalkoholische Atrophie).

|                |                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wichtig</b> | In der Intensivmedizin ist die Differenzialdiagnose Wernicke-Enzephalopathie bei prolongierten Psychosyndromen in der Postoperativperiode besonders nach längerer parenteraler Ernährung zu bedenken. |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

■■■ **Therapie**

Die Therapie der Wernicke-Enzephalopathie besteht in der parenteralen Gabe von Thiamin in hohen Dosen. Die empfohlenen Mengen gehen dabei weit über das hinaus, was zur Wiederauffüllung der Gewebespeicher und zur Deckung des Tagesumsatzes erforderlich ist. Da die Wernicke-Enzephalopathie eine seltene Erkrankung ist, existieren keine randomisierten Studien zur Dosis, Applikationsweg und Wirkung von Vitamin B1 in der Therapie [4, 31]. Dementsprechend schwanken die Dosisangaben zwischen 50 und 500 mg/24 h. Es kann jedoch unterstrichen werden, dass Vitamin-B1-Gaben in dieser Größenordnung völlig unbedenklich sind, da Thiamin erst in um ein Vielfaches höheren Dosen toxische Wirkungen zeigt.

| ■ <b>Tab. 39.7.</b> Wichtige Differenzialdiagnosen der Wernicke-Enzephalopathie                                                    |                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankung                                                                                                                         | Zusatzdiagnostik                                                                                                                |
| Miller-Fisher-Syndrom                                                                                                              | In der Regel keine psychischen Symptome, <i>Liquor</i> : zytalbuminäre Dissoziation, <i>Neurographie</i> : Verlängerte F-Wellen |
| Ischämische Infarkte oder intrazerebrale Blutungen im Hirnstamm                                                                    | MRT/CCT mit Nachweis der Infarkte bzw. der intrazerebralen Blutung                                                              |
| Virale oder bakterielle Hirnstammenzephalitis, am häufigsten bei: HSV Typ 2, JC-Virusinfektion (PML), Listerienmeningoenzephalitis | CRP, Leukozytose, Fieber, <i>Liquor</i> : Pleozytose, Proteinerhöhung, Laktaterhöhung und Glukoserniedrigung je nach Erreger    |

PML progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die parenterale Gabe von Vitamin B1 ist dabei nicht ganz unkritisch da es über etwa 200 berichtete Zwischenfälle bis hin zu Todesfällen nach parenteraler Applikation gibt. Das Risiko einer kreislaufwirksamen Reaktion wird unter 1:100.000 angegeben [12].

#### Praxistipp

Da die Wernicke-Enzephalopathie eine hohe Letalität selbst nach früher Behandlung aufweist, wird pragmatisch die Gabe von 300–500 mg Thiamin in 3–4 Einzelgaben i.v. empfohlen, um schnell hohe Vitamin-B1-Spiegel herzustellen.

Eine Alternative bei unruhigen Patienten sind intramuskuläre Injektionen. Die hohe Dosis wird bis zur Besserung der Symptome verabreicht. Nach Besserung der Symptomatik und stabilisierter oraler Nahrungsaufnahme ist der Wechsel auf eine orale Substitution mit 50–100 mg/24 h zu erwägen.

Die prophylaktische Gabe von Vitamin B1 sollte bei jedem Patienten, der mit einer Alkoholabhängigkeit aufgenommen wird, erfolgen. Der Patient sollte dabei 50–100 mg/24 h Vitamin B1 p.o. erhalten. Bei jeder parenteralen Ernährung ist heutzutage die zusätzliche Gabe von fettlöslichen und wasserlöslichen Vitaminen sowie Spurenelementen selbstverständlich. Bei Patienten mit einer nachgewiesenen Malnutrition, Malresorption oder Alkoholabhängigkeit sollte der Anteil der Vitamin-B1-Substitution im Rahmen der parenteralen Ernährung jedoch nicht unter 100 mg/24 h betragen. Beachtenswert ist dabei, dass Multivitaminpräparate zumeist nur eine geringere Menge von Vitamin B1 enthalten, so dass diese keinesfalls für die Therapie einer Wernicke-Enzephalopathie geeignet sind. In ätiologisch unklaren Situationen sollten i.v.-Glukoselösungen möglichst gemeinsam mit Vitamin B1 verabreicht werden, da die mangelhafte Coenzymaktivität ansonsten akzentuiert wird. Darüber hinaus wird in der Literatur diskutiert, ob eine prophylaktische ambulante Gabe von Vitamin B1 bei alkoholabhängigen Patienten sinnvoll sein könnte, ohne dass es bisher zu einer eindeutigen Empfehlung gekommen ist [38].

Der Spontanverlauf der Wernicke-Enzephalopathie endet ohne Behandlung wahrscheinlich fast immer tödlich. Die Letalität unter Behandlung beträgt etwa 17%. Zudem behalten 80% der Überlebenden ein dauerhaftes organisches Psychosyndrom, typischerweise mit ausgeprägten mnestic Defiziten (Kurzzeit- und Altgedächtnis) und Konfabulationsneigung im Sinne eines Korsakoff-Syndroms. Während okuläre Motilitätsstörungen sich oft gut zurückbilden (persistierender blickinduzierter Nystagmus in 30% der Fälle) verbleibt eine dauerhafte ataktische Gangstörung bei 50% der Patienten. Nicht erstaunlich ist, dass die Prognose besser ist, je früher Thiamin parenteral substituiert werden konnte.

#### Fazit

Die Wernicke-Enzephalopathie ist eine äußerst bedrohliche Alkoholfolgeerkrankung, die auch bei anderen Erkrankungen, die mit einem Thiaminmangel einhergehen, auftreten kann. Die Letalität bleibt selbst bei frühem Beginn einer Therapie mit hochdosiertem Thiamin hoch. Dabei ist erschwerend, dass die Erkrankung gerade bei Patienten, die aufgrund einer anderen Erkrankung bereits intensivmedizinisch behandelt werden müssen und nur unzureichend untersuchbar sind, zu selten intravitam diagnostiziert wird. Ein hoher Prozentsatz der überlebenden Patienten behält ausgeprägte mnestic Defizite im Sinne eines Korsakow-Syndroms.

#### Literatur

1. Baumgärtner GR (1988) Clonidine vs. Chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal: A preliminary report. *Southern Med J* 81:56–60
2. Björkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L (1976) Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 53:333–342.
3. Chung TI, Kim JS, Park SK, Kim BS, Ahn KJ, Yang DW (2003) Diffusion weighted MR imaging of acute Wernicke's encephalopathy. *Eur J Radiol* 45:256–8
4. Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S (2004) Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev* CD004033
5. Fauler J, Verner L (1993) The pharmacokinetics of clonidine in high dosage. *Eur. J. Pharmacol* 45:165–167
6. Galluci M, Bozzao A, Splendiani A, Masciocchi C, Passariello R (1990) Wernicke encephalopathy: MR findings in five patients. *Am J Neuroradiol* 11:887–892
7. Gerke P, Hapke U, Rumpf HJ, John U (1997) Alcohol-related diseases in general hospital patients. *Alcohol Alcohol* 32:179–84
8. Harding A, Halliday G, Caine D, Kril J (2000) Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain* 123:141–154
9. Harper C, Gold J, Rodriguez N, Perdices N (1989) The prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney, Australia: a prospective necropsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:282–285.
10. He X, Sullivan EV, Stankovic RK, Harper CG, Pfefferbaum A (2007) Interaction of Thiamine Deficiency and Voluntary Alcohol Consumption Disrupts Rat Corpus Callosum Ultrastructure. *Neuropsychopharmacology* (im Druck)
11. Heinz A, Mann K (2001) Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. *Dt Ärztebl* 98:2279–2283
12. Hinze-Selche D, Weber, MM, Zimmermann U, Pollmächer T (2000) Die Thiaminbehandlung in der Neurologie und Psychiatrie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 68: 113–120
13. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (1999) Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 160:649–655



14. Kavuk I, Agelink MW, Gaertner T, Kastrup O, Doerfler A, Maschke M, Diener HC (2003) Wernicke's encephalopathy: unusual contrast enhancement revealed by magnetic resonance imaging. *Eur J Med Res* 8:492-4
15. Lange-Asschenfeldt C, Müller MJ, Szegedi A, Angheliescu I, Klawe C, Wetzel H (2003) Symptom-triggered versus standard chlormethiazole treatment of inpatient alcohol withdrawal: clinical implications from a chart analysis. *Eur Addict Res* 9:1-7
16. Littleton J (1998) Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 22:13-24.
17. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R (1989) Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 146:617-621
18. Mann KF (2000) Alkohol: Klinik und Behandlung (Kapitel 19) In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N, Hrsg. *Psychiatrie der Gegenwart*, 4. Aufl., Band 6: Erlebens- und Verhaltensstörungen, Abhängigkeit und Suizid 511-529
19. Maschke M, Weber J, Bonnet U, Dimitrova A, Bohrenkamper J, Sturm S, Müller BW, Gastpar M, Diener HC, Forsting M, Timmann D (2005) Vermal atrophy of alcoholics correlate with serum thiamine levels but not with dentate iron concentrations as estimated by MRI. *J Neurol* 252:704-11
20. Maschke M, Hansen HC, Müller T, Pfausler B, Tiecks F, Schuchardt V. *Alkohol delir.* In: Diener HC, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* Stuttgart: Thieme; in Druck
21. Maschke M, Jahn K, Thier P. *Alkoholfolgekrankheiten.* In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen.* 5te Auflage, Kohlhammer Verlag, Stuttgart, Berlin, Köln (in Druck)
22. Mayo-Smith MF (1997) Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *American Society of Addiction* 25. *Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal.* *JAMA* 278:144-51
23. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J; Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. (2004) Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 164:1405-12
24. Mc Grath SD (1975) A controlled trial of clomethiazole and chlordiazepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. *Conference on alcoholism.* Longman, London, 81-90
25. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP (2005) Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD005063
26. Palmstierna T (2001) A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiatr Serv* 52:820-3
27. Pitkin SR, Savage LM (2001) Aging potentiates the acute and chronic neurological symptoms of pyriethiamine-induced thiamine deficiency in the rodent. *Behav Brain Res* 119:167-77
28. Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG (2005) Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD005064
29. Ritola E, Malinen L (1981) A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 64:254-259
30. Rommelspacher H, Schmidt LG, Helmchen H (1991) Pathobiochemistry and Pharmacotherapy of alcohol withdrawal. *Nervenarzt* 62:649-657
31. Sechi G, Serra A (2007) Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 6:442-55
32. Seifert J, Peters E, Jahn K, Metzner C, Ohlmeier M, te Wildt B, Emrich HM, Schneider U (2004) Treatment of alcohol withdrawal: chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance - a pilot study. *Addict Biol* 9:43-51
33. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Sanft C, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W (1996) Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 24:414-22
34. Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J, Lenzenhuber E, Kox WJ, Sellers EM (2003) Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 29:2230-8
35. Sullivan EV, Pfefferbaum A (2001) Magnetic resonance relaxometry reveals central pontine abnormalities in clinically asymptomatic alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 25:1206-12
36. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM (1989) Assessment of alcohol withdrawal: The revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWAAR). *Br J Addict* 84:1353-1357.
37. Surges R, Beck S, Niesen WD, Weiller C, Rijntjes M (2007) Sudden bilateral blindness in Wernicke's encephalopathy: Case report and review of the literature. *J Neurol Sci* (in Druck)
38. Thomson AD, Marshall EJ (2006) The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol Alcohol* 41:159-67
39. Tong GM, Rude RK (2005) Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 20:3-17
40. Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Linnoila VM, Coyle JT (1998) Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 155:726-32
41. Wetterling T, Kanitz R-D, Besters B, Fischer D, Zerfass B, John U, Spranger H, Driessen M (1997) A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol* 32:753-760.

## 39.4 Autonome Störungen

*D. Sander, M.J. Hilz, T. Ziemssen*



Bei zahlreichen akuten Erkrankungen von Gehirn, Rückenmark und peripherem Nervensystem treten typische Störungen vegetativer Systeme auf, deren Erkennung und Therapie insbesondere bei Intensivpatienten eine vitale Bedeutung haben kann (z. B. kardiale Arrhythmien nach Subarachnoidalblutung oder plötzliche Asystolie bei Tetanus oder Guillain-Barré-Syndrom). Von klinischer Relevanz ist hierbei, diese sekundären Störungen von direkten Organschäden, an die zunächst gedacht wird, zu differenzieren (ST-Hebung nach Hirninfarkt kann Ausdruck eines zusätzlichen Myokardinfarkts oder einer zerebral bedingten

## 39.4 Autonome Störungen

Sympathikusaktivierung durch den Hirninfarkt sein) und damit invasive Therapieversuche zu vermeiden (z. B. Notfall-PTCA). In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausmaß der Läsionen kommt es zu einer zentral bedingten pathologischen Aktivierung des autonomen Nervensystems mit erhöhtem Sympathikotonus, erhöhten Katecholaminspiegeln, einem Anstieg kardialer Enzyme, EKG-Veränderungen, kardialen Arrhythmien sowie einer Störung der diurnalen Herzfrequenz- und Blutdruckregulation. Im Extremfall kann es zum Auftreten eines sog. »myocardial stunning« und weiterer schwerer kardialer Komplikationen kommen (■ Abb. 39.7).

Klinisch sind vegetative Syndrome bei intrakranieller Ursache allerdings nur selten topographisch zuzuordnen. Im Folgenden wird eine Übersicht über die neurologischen Akuterkrankungen gegeben, bei denen mit vegetativen Störungen zu rechnen ist, wobei nach zentraler, peripherer und sonstiger Genese unterschieden werden soll (■ Tab. 39.8). Bei schwerem Tetanus und bei einigen Patienten mit einem Guillain-Barré-Syndrom können überschießende Reaktionen von Sympathikus und Parasympathikus im Wechsel auftreten. Darüber hinaus ist zu beachten, dass eine Vielzahl der in der Intensivmedizin eingesetzten Medikamente in die Regulation des autonomen Nervensystems eingreift und somit ebenfalls autonome Störungen auslösen kann.

### ■■■ Physiologie

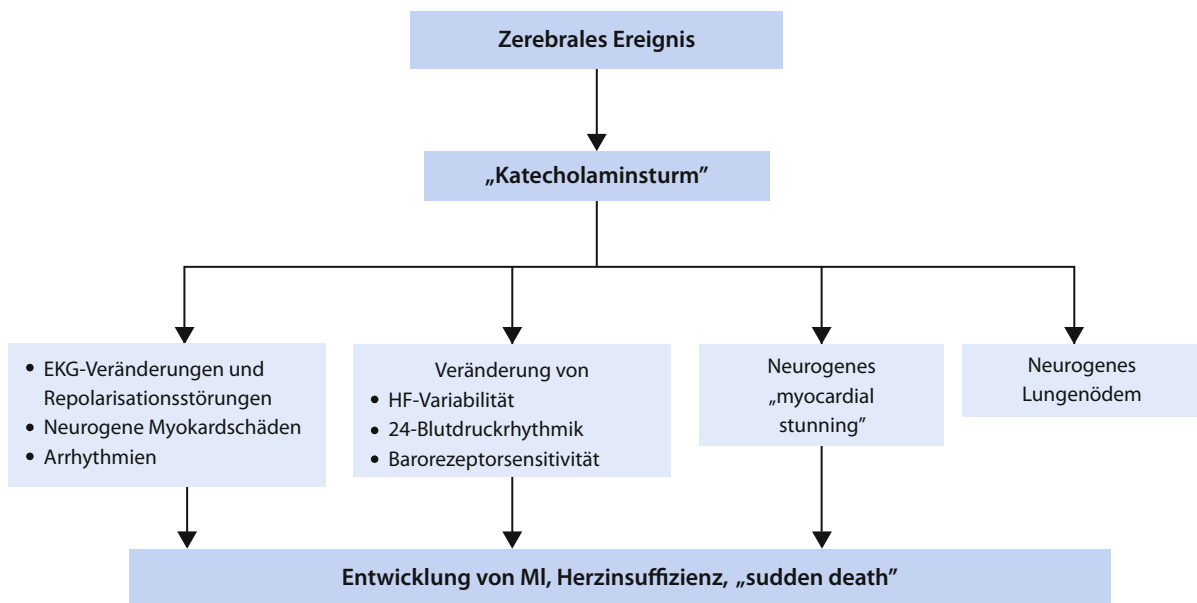
Herzfrequenz, Gefäßtonus, Blutdruck, Körpertemperatur, Motilität des Verdauungstrakts sowie die Blasenentleerung werden – um nur ein paar Beispiele zu nennen – unter wesentlicher oder

sogar alleiniger Beteiligung des autonomen Nervensystems gesteuert. Das autonome Nervensystem besteht dabei aus 2 allgemein bekannten efferenten Komponenten:

- Das sympathische efferente System, das das ZNS im Bereich des thorakolumbalen Rückenmarks verlässt.
- Das parasympathische efferente System mit Austritt als Hirnnerven III, VII, IX und X sowie über sakrale Wurzeln.

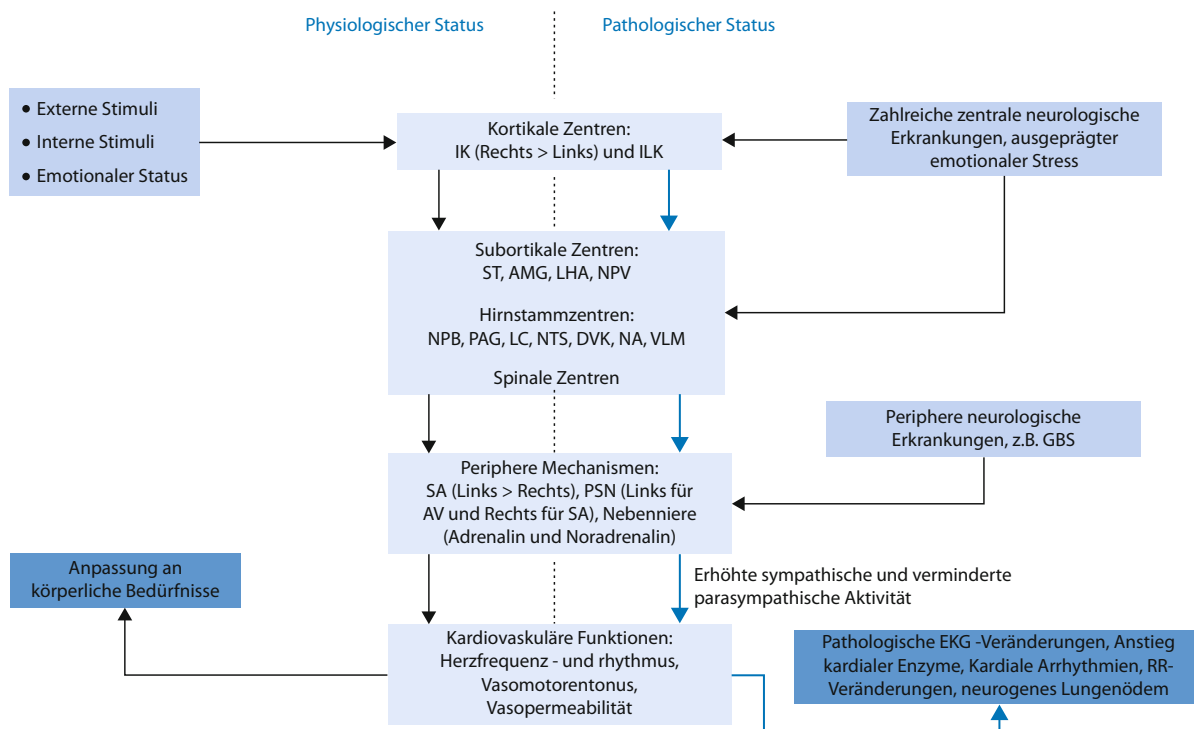
Darüber hinaus besteht ein wesentlicher Anteil des autonomen Nervensystems aus den afferenten Systemen, die wichtige Informationen u. a. von inneren Organen oder den vielfältigen Sensoren an zentrale Schaltstellen weiterleiten.

Eine entscheidende Rolle an den verschiedensten Regulationsprozessen spielen die vielfältigen Schaltzentralen des autonomen Nervensystems im ZNS. Um krankheitsspezifische Besonderheiten des autonomen NS besser zu verstehen, ist ein Verständnis der zentralen Schaltstellen hilfreich (■ Abb. 39.8). Obwohl diese einer hierarchischen Ordnung unterliegen, bestehen reziproke Verbindungen zu vor- oder nachgeordneten Zentren. Als »autonomer Kortex« wird die Inselrinde und in geringerem Umfang der präfrontale Kortex bezeichnet [11]. Der Inselregion kommt dabei die Rolle eines autonomen Integrators zu, da sie zahlreiche afferente und efferente Verbindungen besitzt. Diese beeinflussen ebenso wie Aktivitäten aus dem limbischen System (u. a. Amygdala) das zentrale Homöostaseorgan Hypothalamus, hier insbesondere die präoptische Region [10]. Von dort erfolgt die Kontrolle der vegetativen Hirnstammzentren im Mesenzephalon (periaquäduktales Grau), Pons (N. pa-



■ **Abb. 39.7.** Schematische Darstellung der möglichen kardiovaskulären Folgen nach akuten zerebralen Erkrankungen durch neurogene autonome Aktivierung mit konsekutiver Katecholaminausschüttung.

| ■ Tab. 39.8. Erkrankungen mit ausgeprägten vegetativen Störungen                                       |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankung                                                                                             | Pathophysiologie                                                                                                                                 | Symptome, Befund                                                                                                                  |
| <b>Zentrale Ursache</b>                                                                                |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
| Subarachnoidalblutung (SAB)                                                                            | Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmien, Myokardischämie<br>Hypokaliämie, Subileus, neurogenes Lungenödem, Bradykardie                              | Erhöhter zentraler Sympathikotonus<br>Frontale Aktivierung des kardialen Vagusanteils                                             |
| Hirnblutung und Hirninfarkt (insbesondere bei rechtsseitiger Ischämie und Beteiligung des Inselkortex) | Wie SAB, bei Hirnblutung oft ausgeprägter Hypertonus                                                                                             | Aktivierung des Sympathikus                                                                                                       |
| Schädelhirntrauma                                                                                      | Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmien, Myokardischämie<br>Hypokaliämie, Subileus, neurogenes Lungenödem, Bradykardie                              | Erhöhter zentraler Sympathikotonus<br>Frontale Aktivierung des kardialen Vagusanteils                                             |
| Erhöhter Hirndruck                                                                                     | Hypertonie in Kombination mit relativer oder absoluter Bradykardie, Hyperventilation, Subileus                                                   | »Cushing-Reflex«, z. T. direkte Hirnstammkompression                                                                              |
| Einklemmung, Hirntod                                                                                   | Arterielle Hypotonie, Tachykardie, geringes Herzminutenvolumen, Barorezeptoren- und Vagusreflexe fehlen                                          | Zentrale autonome Defferenzierung                                                                                                 |
| Epilepsie                                                                                              | Arrhythmien, Atemstillstand, neurogenes Lungenödem, SUDEP (»sudden unexpected death in epilepsy«)                                                | Aktivierung frontaler, temporaler und diencephaler autonomer Zentren mit massiver Sympathikusaktivierung                          |
| Hydrozephalus                                                                                          | Tachykardie, Hyperhidrosis, Hyperthermie, attackenartiger Hypertonus                                                                             | Diencephale Sympathikusaktivierung                                                                                                |
| <b>Peripheres Nervensystem</b>                                                                         |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
| Guillain-Barré-Syndrom (GBS)                                                                           | Ruhetachykardie, labiler Hypertonus, Hyperhidrosis<br>Ruhe- oder Reflexbradykardie, Asystolie<br>Hypotonie, Orthostase, Harnverhalt, Obstipation | Gesteigerter Sympathikotonus<br>Überschießende vagale Reflexe<br>Periphere sympathische und/oder parasympathische Defferenzierung |
| Akuter Querschnitt                                                                                     | Arterielle Hypotonie, Orthostase, Anhidrose, Harnverhalt, Darmatonie, Subileus                                                                   | Unterbrechung vegetativer Fasern                                                                                                  |
| Tetanus                                                                                                | Attackenweise Tachykardie, extreme Blutdruckanstiege<br>Seltener plötzliche Hypotonie, Bradykardie, Asystolie                                    | Erhöhter Sympathikotonus, disinhibierte Sympathikusreflexe<br>Disinhibierte vagale Reflexe                                        |
| Botulismus                                                                                             | Mydriasis, Akkomodationsstörungen, Blasenatonie, Mundtrockenheit, Tachykardie, Hypertonus                                                        | Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin an motorischen und autonomen Nervenendigungen                                            |
| <b>Sonstiges</b>                                                                                       |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
| Nebenwirkungen von Cholinergika (bei Myasthenia gravis)                                                | Hyperhidrosis, Hypersalivation, Miosis, Bradykardie, Diarrhö                                                                                     | Muskarinerner Effekt (vegetative Ganglien) mit peripherer autonomer Aktivierung                                                   |
| Alkohol- oder Medikamentenentzug                                                                       | Tachykardie, evtl. Hypertonie, leichte Hyperthermie, Hyperhidrosis, Hyperventilation, Diarrhö                                                    | Zentrale Sympathikusaktivierung                                                                                                   |
| Hypnotikaintoxikation, Narkose                                                                         | Hypotonie und Tachykardie                                                                                                                        | Suppression von vegetativen Reflexen und Tonus                                                                                    |



■ **Abb. 39.8.** Hierarchische Ordnung des autonomen Nervensystems mit Darstellung der Veränderungen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen. *IK* Inselkortex; *ILK* infralimbischer Kortex; *ST* Stria terminalis; *AMG* Amygdala; *LHA* lat. Hypothalamus; *NPV* N. paraventricularis; *NPB* N. parabrachialis; *PAG* Periaquäduktales Grau; *LC* Locus ceruleus; *NTS* N. tractus solitarius; *DVK* dorsaler Vaguskerne; *NA* N. ambiguus; *VLM* ventrolaterale Medulla; *PSN* Parasympathikus; *AV* AV-Knoten; *SA* Sinusknoten

parabrachialis) und Medulla oblongata (Nucleus tractus solitarius, Nucleus intermedius reticularis; [40]). Insbesondere die medullären Zentren kontrollieren die Aktivität autonomer Neurone im Bereich des Rückenmarks (ventrolaterale und -mediale Region) sowie des Vagus. Die sympathische Aktivierung erfolgt durch die direkte Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen und die humoral wirkenden Katecholamine des Nebennierenmarks.

### ■■■ Diagnostik

Aus der Art der zugrunde liegenden Erkrankung, der Registrierung von Blutdruck, Herzfrequenz und EKG sowie der klinischen Untersuchung ist in der Regel eine Zuordnung vegetativer Störungen zu einem vegetativen Syndrom (■ Tab. 39.9) möglich. Funktionstests der vegetativen kardiovaskulären Regulation ermöglichen eine bessere Beurteilung der Gefährdung des Patienten (z. B. Asystoliegefahr bei GBS). Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass gängige Tests zur Prüfung vegetativer Funktionen wie z. B. Atem-, Valsalva-, oder Orthostatetest bei Intensivpatienten in der Regel nicht einsetzbar sind, da sie die aktive Teilnahme des Patienten erfordern. Darüber hinaus fehlen für dieses Patientengut spezielle Normwerte, so dass die

Interpretation der autonomen Funktionsdiagnostik sich vielfach als schwierig gestaltet. Die wichtigste bei Intensivpatienten durchführbare Diagnostik wird im Folgenden kurz dargestellt.

### Herzfrequenz

Kontinuierliche EKG-Ableitungen erlauben eine präzise Bestimmung der momentanen Herzfrequenz. Die Beurteilung der sich verändernden Herzfrequenz erlaubt eine Beurteilung der Einflüsse des autonomen Nervensystems auf das Herz. Um z. B. die Integrität der parasympathischen kardialen Innervation überprüfen zu können, werden Veränderungen der Herzfrequenz als Reflexantwort auf bestimmte Manöver beurteilt, die die kardiale parasympathische Efferenz entweder inhibieren oder stimulieren können.

### EKG-Morphologie

Durch ein kontinuierliches Monitoring der elektrischen Herzaktivität mit einem EKG-Monitor können zahlreiche autonome Entgleisungen detektiert werden. So können verlängerte PQ-Zeiten, QT-Zeiten, T-Wellen-Veränderungen, ST-Senkungen oder -Hebungen oder U-Wellen als Indikatoren autonomer Funktionsstörungen interpretiert werden, die in das diagnos-

Tab. 39.9. Vegetative Syndrome

| Syndrom                            | Wichtige Symptome                                                    | Mögliche Ursachen                                 |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Gesteigerter Sympathikotonus       | Arterieller Hypertonus, Arrhythmien, EKG-Veränderungen, Hyperhidrose | SAB, Hirnblutung, Hirninfarkt                     |
| Sympathische Defferenzierung       | Hypotonie, Orthostase, Bradykardie, Anhidrose                        | Akuter zervikaler Querschnitt                     |
| Gesteigerter Parasympathikotonus   | Bradykardie, Reflexasystolie, Hypersalivation, Diarrhö               | GBS, Hirnstammaffektion, Cholinergikanebenwirkung |
| Parasympathische Defferenzierung   | Tachykardie, intestinale Atonie, trockene Schleimhäute               | GBS, Anticholinergika                             |
| Komplette autonome Defferenzierung | Ausgeprägte Hypotonie, Orthostasereaktion, intestinale Atonie        | GBS, Hirntod                                      |
| Wechselnde vegetative Attacken     | Wechsel aus Sympathikus- und Parasympathikusaktivierung              | Tetanus, GBS                                      |
| Hirndruck                          | Hypertonus, Bradykardie                                              |                                                   |

tische und therapeutische Konzept des intensivmedizinisch betreuten Patienten mit einbezogen werden müssen.

### Herzrhythmus

Einen wichtigen Indikator des autonomen Nervensystems stellt bereits die Herzfrequenz selbst dar (physiologische Herzfrequenz vs. Tachy- und Bradykardie). Neben der Frequenzbestimmung erlaubt ein kontinuierliches EKG-Monitoring zusätzlich die Detektion von möglicherweise lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen, die z. B. im Rahmen autonomer Krisen auftreten können.

### Herzfrequenzvariabilität

Obwohl die kardiale Automtizität intrinsisch durch verschiedene Schrittmachergewebe sichergestellt wird, reguliert das autonome Nervensystem Herzfrequenz und -rhythmus in vielfältiger Weise. Die Variationen der Herzfrequenz werden durch eine feine Abstimmung von Schlag-zu-Schlag (Beat-to-beat)-Kontrollmechanismen sichergestellt. Efferente sympathische und parasympathische Aktivität werden für jeden Herzschlag durch zentrale (vasomotorische und respiratorische Zentren des Hirnstamms) und periphere (arterieller Blutdruck und Respiration) Oszillatoren aufs Neue moduliert. Diese Oszillatoren generieren rhythmische Fluktuationen der efferenten Nervenentladungen, die sich in Kurzzeit- und Langzeitvariabilitäten der Herzfrequenz manifestieren. Eine Analyse dieser Herzfrequenzveränderungen, der sog. Herzfrequenzvariabilität (HRV), gestattet eine Beurteilung des Status und der Funktion der zentralen Oszillatoren, der sympathischen und parasympathischen Efferenz, der humoralen Faktoren sowie des Sinusknotens.

Dabei vermittelt das parasympathische System überwiegend reflektorische Veränderungen der Herzfrequenz auf ent-

sprechende afferente Signale der arteriellen Barorezeptoren und des respiratorischen Systems, während das sympathische System für Veränderungen der Herzfrequenz auf physischen und mentalen Stress hin verantwortlich ist.

Maximale Werte der respiratorisch vermittelten Herzfrequenzvariabilität werden bei einer Atemfrequenz von 6 Atemzügen/min erreicht. Spontan atmende, kooperationsfähige Patienten sollen langsam, regelmäßig und tief atmen (6–10/min., Atemzugvolumen 1000–1500 ml). Das Blutdruckintervall wird mittels EKG registriert und ausgewertet. Verschiedene Parameter wie z. B. die E/I-Ratio (Quotient aus dem längsten Blutdruckintervall bei Ausatmung zum kürzesten bei Einatmung) können berechnet werden und mit den Werten altersentsprechender gesunder Normalpersonen verglichen werden. Komatöse Patienten können eine erhaltene Herzfrequenzvariabilität aufweisen, sofern die fundamentalen autonomen Funktionen intakt bleiben und nur die neuronale Integration verschiedener autonomer Regelkreise vermindert ist. Im Hirntod dagegen ist die zentralvegetative Regulation so irreversibel betroffen, dass keine signifikante Herzfrequenzvariabilität feststellbar ist.

Zwei verschiedene Ansätze können zur Analyse der spontanen, fortlaufend auftretenden parasympathisch und sympathisch vermittelten Einflüsse auf die Herzfrequenz verwendet werden:

- Die Analyse im Zeitbereich ist einfach durchzuführen, benötigt aber generell relativ lange Herzfrequenzregistrierungen (bis zu 24 h). Mit Methoden der mathematischen Statistik können wesentliche und typische Informationen aus den gemessenen Signalen herausgefiltert und übersichtlich dargestellt werden. So wird hier entweder die Herzfrequenz oder das Blutdruckintervall zu jedem Zeit-



punkt bestimmt und aus dem Datenarray einfache statistische oder geometrische Parameter, wie z. B. Mittelwert und Standardabweichung, bestimmt.

- In Kurzzeitableitungen der Herzfrequenz (z. B. 5–20 min) kann die Herzfrequenzvariabilität mittels Spektralanalyse bestimmt werden. Verschiedene spektralanalytische Methoden (»frequency domain analysis«) werden für die Analyse von Tachogrammen angewendet. Zu beachten ist dabei, dass ein Kompromiss betreffend die Aufzeichnungszeit der Biosignale gefunden werden muss. Einerseits muss das Signal lange genug aufgezeichnet werden, dass eine mathematisch korrekte Spektralanalyse sinnvoll möglich ist. Dabei hängt die erforderliche Dauer u. a. vom Frequenzspektrum der zu erfassenden Signale ab und wird bei langsameren Signalen länger. Zum anderen müssen die Signale stationär sein, was bei biologischen Signalen anders als etwa bei einem technischen Signal zumeist nicht erfüllt ist.

Die »power spectral density« (PSD)-Analyse erlaubt Aussagen über die Verteilung der Varianz als Funktion der Frequenz und über frequenzspezifische Oszillationen. So kann nicht nur der Grad der Variabilität, der z. B. durch die Standardabweichung beschrieben werden kann, sondern zusätzlich die entsprechende Oszillationsfrequenz bestimmt werden.

Bei Spektralanalyse der Herzfrequenzfluktuationen werden üblicherweise 3 Spektralanteile unterschieden, die unterschiedlichen Anteilen des ANS zugeordnet werden:

- Die hochfrequente HF (0,15–0,5 Hz)-Komponente ist überwiegend durch die efferente vagale Aktivität bedingt. Dies zeigen klinische und experimentelle Untersuchungen bei autonomen Manövern wie einer elektrischen Vagusstimulation, einer Blockade der muskarinergen Rezeptoren oder einer Vagotomie.
- Die mittelfrequente MF (0,04–0,15 Hz)-Komponente lässt im Gegensatz zur HF-Komponente keine solche eindeutige Zuordnung zu. So werden Oszillationen der Herzfrequenz in diesem Frequenzbereich zwar zu großem Teil durch den Sympathikus vermittelt, jedoch finden sich insbesondere unter Ruhebedingungen auch parasymphatisch vermittelte Oszillationen der Herzfrequenz in diesem langsameren Frequenzbereich. So reduziert Atropin bei einem mit einer Atemfrequenz von 6/min metronomisch atmenden Probanden sowohl die HF- als auch MF-Komponente.
- Die niederfrequente LF (0,01–0,04 Hz)-Komponente beschreibt u. a. den thermoregulatorischen Einfluss. Zum jetzigen Zeitpunkt kann diese Modulation noch nicht hinreichend in ihrer Aussage beurteilt werden.

In kürzlich durchgeführten Studien an neurochirurgischen Patienten konnte nachgewiesen werden, dass eine ausgeprägte Reduktion der Herzfrequenzvariabilität mit einer stärker ausgeprägten Schädigung und einer schlechteren Prognose assoziiert ist [5, 24]. Bei GBS-Patienten konnten mit Hilfe des 24 h-

Herzfrequenzspektrums schwere Bradyarrhythmien vorausgesagt werden [18].

### Reaktion der Herzfrequenz auf Atropin: Atropintest

Atropin führt zur kompetitiven Blockade cholinerg, muskarinartiger Rezeptoren, wodurch es zu einer Reduktion oder Aufhebung der Wirkung des parasympathischen Nervensystems auf das Herz kommt. Ein fehlender Herzfrequenzanstieg auf eine i.v.-Gabe von 0,5–1 mg Atropin spricht für eine vagale Denervierung des Herzens, ein Anstieg  $<20$  Schlägen/min für einen verminderten Vagotonus. Als physiologisch wird ein Anstieg um ca. 40 Schläge/min. angesehen. Bei einer Kombination aus sympathischer Deafferenzierung und erhaltener Vagusfunktion wie z. B. bei hohem Querschnitt steigt die vorher bradykarde Pulsfrequenz auf die autonome Eigenfrequenz des Herzens (100–120/min) an. Bei der Kombination aus hohem Vagus- und Sympathikotonus, wie er z. B. beim GBS nachzuweisen ist, zeigt sich auf Atropingabe ein Frequenzanstieg um  $>30$ –40/min auf Werte von 120–180/min.

### Reaktion der Herzfrequenz auf Bulbusdruckversuch: Bulbusdruckversuch

Autonome Funktionsstörungen können sich nicht nur als Unterfunktion sondern auch als – mitunter exzessive – Überfunktion manifestieren. Während Provokationstests wie metronomisches Atmen, Valsalva-Manöver oder aktives Aufstehen Einschränkungen der autonomen Anpassungsfähigkeit nachweisen können, lässt sich eine kardiovagale Übererregbarkeit mittels Bulbusdruckversuch nachweisen. Der Bulbusdruck führt über Auslösung des okulokardialen Reflexes zur Parasympathikusaktivierung mit Bradykardie und Blutdruckabfall. Bei gesunden Probanden führt beidseitiger Druck auf den Bulbus zu einer Abnahme der Herzfrequenz um 3–9 Herzschläge/min. Lokale Schädigungen der Augen durch den Test wurden bisher nicht beobachtet.

#### Wichtig

Der Bulbusdruckversuch sollte jedoch bei einer Myopie von  $>5$  dpt oder bekannter Netzhautablösung nicht durchgeführt werden [15].

Bei GBS-Patienten wird von verschiedenen Autoren eine Indikation zur Anlage eines Schrittmachers gesehen, wenn:

- eine Asystolie  $>3$  s ausgelöst und durch Atropin nicht verhindert werden kann oder
- eine Bradykardie  $<40$ /min auftritt [19].

**Praktisches Vorgehen.** Ausüben eines moderaten Drucks auf beide Augen. Langsame Steigerung des Drucks bis dieser vom Patienten gerade noch erträglich empfunden wird und Aufrechterhaltung für 25 s oder bis zum Auftreten einer Bradykardie  $<40$  Schläge/min. Dokumentation der Herzaktion und ver-

gleichbare Sicherheitsvorkehrungen wie bei Karotisdrukversuch (Atropin i.v. muss vorhanden sein). Der Test sollte nur mit Zurückhaltung benutzt werden, da er zur Asystolie führen kann, die bei GBS-Patienten auch mit therapeutischen Problemen verbunden sein könnte. Notfallmedizinische Erfahrung des Untersuchers und adäquate Sicherheitsvorkehrungen müssen sichergestellt sein.

## Blutdruck

Eine Hauptfunktion des sympathischen Nervensystems ist die Regulation des Gefäßsystems. Der Gefäßtonus selbst determiniert dabei den Blutdruck und den Blutfluss durch ein Blutgefäß, weil der Blutfluss durch das Gefäß entsprechend dem Hagen-Poiseuille-Gesetz proportional zur vierten Potenz des jeweiligen Gefäßradius ist. Somit liefern Messungen des Blutdrucks und des Blutflusses indirekte Parameter des Vasomotoronus. Der Blutdruck kann auf verschiedene Arten bestimmt werden:

- Bei der **intermittierende Blutdruckmessung** kann mit Hilfe von Sphygmomanometern oder Oszillometern der Blutdruck intermittierend entweder manuell oder automatisiert in bestimmten Zeitintervallen gemessen werden. Diese Hochleistungsblutdruckmesser verfügen über eine eingebaute Druckkammer, die Bewegungsartefakte kompensieren soll, um unverfälschte Druckwerte zu erhalten. Bei vielen neurologischen Patienten reichen wiederholte, automatisierte oszillometrische Blutdruckmessungen aus.
- Die **kontinuierliche (»beat-to-beat«-)Blutdruckmessung** ist der Goldstandard der kontinuierlichen direkten Blutdruckmessung mittels eines intraarteriell applizierten Katheters, der aufgrund der Möglichkeit zur problemlosen wiederholten Blutabnahme – wie z. B. zur arteriellen Blutgasanalyse – ein Standardverfahren in der Intensivmedizin darstellt.

Neue, nichtinvasive Techniken gestatten heutzutage auch relativ präzise und reliable kontinuierliche Messungen des Blutdrucks.

- Die **tonometrische kontinuierliche Messung des Blutdrucks** (Messprinzip der COLIN-Geräte) basiert auf einer speziellen Anordnung von piezoelektrischen Elementen, die als Drucksensoren, die im Bereich des distalen Unterarms über der auf dem Radius verlaufenden A. radialis angebracht werden. Die Sensoren nehmen Verschiebungen der Arterienwand auf und generieren daraus eine kontinuierliche Pulswelle, die mittels oszillometrischer Blutdruckmessung (Oberarmmanschette) kalibriert wird.
- Die **photoplethysmographische kontinuierliche Messung des Blutdrucks** (Messprinzip der FINAPRES-Geräte) erfolgt über die Messung von Veränderungen des Fingervolumens, die durch entsprechende Blutdruckveränderungen während des Herzzyklus erzeugt werden. Eine kleine Fingermanschette mit einem Infrarotphotoplethysmographen ist mit einer schnellen Servopumpe verbunden, die den

Fingermanschettendruck kontinuierlich so einstellt, dass der transmurale Druck jeweils Null beträgt.

Neben dem jeweils aktuellen Blutdruckwert nimmt gerade bei Patienten mit autonomen Funktionsstörungen das Trendmonitoring des Blutdrucks einen entscheidenden Stellenwert ein. Somit können die Konstanz des Blutdrucks, die Häufigkeit von Blutdruckoszillationen (z. B. beim GBS), langfristige Therapieeffekte oder der Zusammenhang von Blutdruck und bestimmten klinischen Zeichen oder Biosignalen, wie z. B. intrakraniell Druck oder Pulmonalarteriendruck, beschrieben werden.

## Blutfluss

Weil der Gefäßtonus einer direkten Messung nicht zugänglich ist, wird der Blutfluss als übliches Maß zur Beurteilung des Gefäßtonus und somit des sympathischen vasomotorischen Systems verwendet. Dabei kann am Krankenbett bereits eine sorgfältige Untersuchung auf Veränderungen der Hautfarbe und -temperatur Aufschlüsse geben auf eine Dysfunktion der dermalen Blutflussregulation.

Eine quantitativere Beurteilung des Blutflusses erfordert aber den Einsatz spezieller Techniken. Diese basieren auf dem Messprinzip von Veränderungen der Gewebetemperatur (Thermometrie), dem Messprinzip von Volumenänderungen durch den Blutfluss (Plethysmographie) und dem Messprinzip des Dopplereffekts (Laserdoppler und Dopplersonographie). Durch den Einsatz der Ultraschalltechnologie sind auch Blutflussmessungen in tieferen Geweben möglich. Für die Beurteilung der zerebralen Autoregulation misst man z. B. mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie die Blutflussgeschwindigkeit in den großen gehirnversorgenden Gefäßen.

Die Bestimmung des kardialen Schlagvolumens (SV), das nichtinvasiv mittels der Dopplerechokardiographie, der Pulswellenanalyse oder der Impedanzkardiographie berechnet werden kann, erlaubt eine Berechnung des totalen peripheren Widerstands (TPR), einer Funktion des Gefäßtonus.

## Wichtige Kreislaufreflexe: Baro- und Chemorezeptorenreflex

### Barorezeptorenreflex

Der arterielle Barorezeptorenreflex fungiert als negatives Feedback-System der Blutdruck- und Herzfrequenzregulation. Ein Blutdruckabfall wird mit einer Erhöhung der Kontraktilität des Herzens und der Herzfrequenz sowie des peripheren Widerstands beantwortet. Demgegenüber führt eine Blutdruckerhöhung zu einer Abnahme der Herzfrequenz und des peripheren Gefäßwiderstands. Die Baroreflexsensitivität beschreibt den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Herzfrequenz. Sie ist bei Erkrankungen, wie z. B. chronischer arterieller Hypertonie, einer Herzinsuffizienz, Urämie und Diabetes mellitus, pathologisch verändert und lässt auch im Rahmen intensivmedizinisch betreuter Erkrankungen eine prognostische Aussage zu.

Die Messung der Baroreflexsensitivität (BRS) kann mit Hilfe verschiedener Methoden erfolgen [27]. Invasiv kann eine der Baroreflex pharmakologisch mittels blutdrucksteigernden bzw. -senkenden Medikamenten (sog. Oxford-Methode) stimuliert werden. Dabei wird die BRS anhand der durch die Blutdruckveränderung aufgetretenen Herzfrequenzänderungen bewertet. nichtinvasiv kann der Baroreflex mit Hilfe einer mechanischen »Neck chamber« getestet werden. Dabei wird in dieser luftdicht auf den Hals und die Karotisrezeptoren aufgebrachten »Halskrause« ein Unter- oder Überdruck erzeugt, der sich als Scherkraft auf die Barorezeptoren der A. carotis auswirkt und bei Unterdruck einen Blutdruckanstieg bzw. bei Überdruck einen Blutdruckabfall simuliert.

Mit computergestützten Methoden kann mittels Sequenzmethode oder Kreuzkorrelationsanalysen der Zusammenhang zwischen Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen analysiert werden.

Mittels nichtinvasiver Methoden zur Baroreflexbestimmung konnte bei neurochirurgischen Patienten gezeigt werden, dass eine Reduktion der Baroreflexsensitivität mit der Schwere der jeweiligen Erkrankung korreliert und mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist [24]. Ähnliche Untersuchungsergebnisse liegen für Patienten mit Multiorganfunktionsversagen (MODS) vor [44].

### Karotissinustest (Karotisdrukversuch)

Im Karotissinus finden sich Barorezeptoren, die an der physiologischen Blutdruckregulation beteiligt sind und deren Aktivierung (physiologischerweise durch Blutdrucksteigerung) zu einer über Aktivierung des Vagus und Drosselung des Sympathikus vermittelten Abnahme von Herzfrequenz und Blutdruck führt [34]. Derselbe Effekt wird durch äußeren Druck auf den Karotissinus hervorgerufen. Auch bei Gesunden führt dieses Manöver bei 75% zur Abnahme der Herzfrequenz, bei 10% zu AV-Überleitungsstörungen und bei 3% zur passageren Asystolie [34]. Bei

- einer Asystolie von mehr als 3 s Dauer,
- einem anhaltenden Frequenzabfall auf unter 40/min oder
- dem Auftreten eines AV-Blockes zweiten oder dritten Grades

muss von einer erheblichen Gefährdung des Patienten durch überschießende vagale Erregbarkeit ausgegangen werden [6].

**Praktisches Vorgehen.** Auf den Karotissinus, zwischen Kieferwinkel und hinterem Ende des Kehlkopfringknorpels gelegen, wird manuell ein mäßiger Druck ausgeübt, so dass die A. carotis an den Querfortsatz des HWK 3 oder 4 gedrückt wird. Die Reaktion wird mittels eines EKG-Monitors dokumentiert. Der Versuch sollte nur einseitig, nie länger als 30 s und nur nach Ausschluss von Plaques oder anderen Gefäßveränderungen durchgeführt werden. Zur Behandlung von Bradykardien muss ein venöser Zugang vorhanden sein, Atropin bereitliegen und die Möglichkeit zur Reanimation gegeben sein.

Bei einer Asystolie >3s. muss der Versuch sofort abgebrochen werden.

### Chemoreflex

Neben dem Barorezeptorenreflex spielen für die Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Homöostase durch das autonome Nervensystem die Chemorezeptorreflexe eine wichtige Rolle. Zwischen beiden Regelkreisen besteht eine enge Interaktion.

Stimulation der Chemorezeptoren, die zum einen im Bereich des Karotissinus und des Aortenbogens, zum anderen in der Medulla oblongata lokalisiert sind, z. B. durch einen Abfall des O<sub>2</sub>-Partialdrucks, des pH-Werts oder einen Anstieg des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks, führt sowohl zu respiratorischen als auch kardiovaskulären Effekten. So kann eine respiratorische (periphere hypoxische, periphere hyperkapnische oder zentrale hyperkapnische Reaktion) von einer kardiovaskulären Chemoreflexsensitivität unterschieden werden.

Die peripheren Chemorezeptoren können durch Hypoxie oder Hyperkapnie stimuliert werden, die zentralen Chemorezeptoren sind dagegen primär gegenüber Hyperkapnie empfindlich. Dabei aktiviert ein kurzfristiger CO<sub>2</sub>-Anstieg vornehmlich die peripheren Rezeptoren, wohingegen ein länger währender CO<sub>2</sub>-Anstieg oder pH-Änderungen im Liquor cerebrospinalis primär die zentralen Chemorezeptoren aktivieren.

Chemorezeptoraktivierung führt zu vermehrter Ventilation und zu selektiver sympathischer Vasokonstriktion in »nichtessenziellen« Stromgebieten wie Muskulatur oder Splanchnikus- und renalem Gefäßbett, während die Perfusion »vitaler« Organe wie Herz und Hirn unbeeinträchtigt bleibt. Ferner kommt es zur Bradykardie, die allerdings nur bei Apnoe evident wird, während die normale Zunahme der Atmung zur Hemmung kardiovagaler Aktivität und zur Herzfrequenzzunahme führt [27]. Zudem wird die Bradykardie vom intakten Baroreflex gepuffert. Bei Patienten mit gestörter Baroreflexfunktion kann hypoxische Chemoreflexaktivierung zu evtl. tödlichen Bradyarrhythmien während Apnoephasen führen [27].

Chemoreflexsensitivität kann durch Applikation eines hypoxischen Stimulus untersucht werden, wobei der Zusammenhang zwischen Abnahme des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdrucks (Hypoxie) und Herzfrequenzsteigerung oder zwischen Zunahme des venösen O<sub>2</sub>-Partialdrucks (Einatmen von Sauerstoff) und Herzfrequenzabnahme analysiert wird. Weil die Atmung über eine Aktivierung der pulmonalen Dehnungsrezeptoren die Bestimmung dieses Parameters beeinflussen kann, sollte die Atmung kontrolliert oder der Einfluss dieses Effekts korrigiert werden. Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt konnte gezeigt werden, dass die kardiale Chemoreflexsensitivität eine Voraussage des Risikos für plötzlichen Herztod sowie Arrhythmien zulässt [26].

### Invasive Kreislaufparameter

Die Bestimmung von Herzminutenvolumen, linksventrikulärem Füllungsdruck pulmonalem und systemischem Gefäß-

widerstand über einen Pulmonalarterienkatheter erlaubt u. a. Rückschlüsse auf den sympathischen Gefäßtonus. Neuere, weniger invasive Methoden liefern über eine computergesteuerte Analyse Approximationen dieser Parameter aus der arteriellen und zentralvenösen Druckkurve.

## Neuroendokrinologie und -pharmakologie Reaktion auf Katecholamininfusion

Sympathische Denervierung führt innerhalb weniger Tage zu einer Hypersensitivität der sympathischen Zielorgane auf Katecholamine. Dies kann diagnostisch als Hinweis auf eine Störung der Sympathikusfunktion genutzt werden. So kommt es bei Dopamingabe in niedriger Dosierung (2–4 µg/kgKG/min) zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung (>20 mmHg) und Tachykardie.

### Katecholaminspiegel

Die laborchemische Bestimmung von Hormonen, die an der Steuerung des vegetativen Systems beteiligt sind, wie z. B. von Adrenalin, Noradrenalin sowie die Bestimmung der Katecholaminmetaboliten (Metanephrin und Vanillinmandelsäure) ist eine unabhängig vom klinischen Zustand des Patienten durchführbare Methode zur Erfassung der Sympathikusaktivität. Leider ist diese Methode sehr aufwendig und in der Regel nicht sofort möglich. Verschiedene Autoren berichteten über eine gute Korrelation zwischen Plasmanoradrenalinspiegeln und den klinischen Komplikationen sowie der Prognose nach Subarachnoidalblutung, intrazerebraler Blutung und Hirninfarkt [25, 43].

### Sudomotorik

Die sympathische Hautantwort (»sympathetic skin response, SSR«) untersucht die sudomotorisch verursachten Änderungen der elektrodermalen Aktivität auf Reize, die geeignet sind, eine Arousalreaktion zu induzieren. Dies können physiologische (Geräusch, Berührung) oder elektrische Reize sein. Die entsprechenden Potenziale werden mittels Oberflächen Elektroden eines Standardelektromyographs von Handflächen und Fußsohlen mit den Referenzelektroden am Hand- bzw. Fußrücken abgeleitet.

Schuri et al. [46] untersuchten 18 neurologische Patienten mit Vigilanzstörungen, wobei zum einen die SSR-Amplitude reduziert als auch die Non-Responder-Rate innerhalb der Gruppe der vigilanzgestörten Patienten erhöht waren. Auch gibt es einen Hinweis, dass bei bewusstseinsgetriebenen Patienten die Habituation auf SSR-Reize stärker ausgeprägt ist.

## 39.4.1 Neurogen bedingte kardiovaskuläre Störungen

Neurogen bedingte kardiovaskuläre Störungen finden sich bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen. Da Ausmaß und Häufigkeit kardialer Auffälligkeiten insbesondere

beim Schlaganfall gut untersucht sind, soll hier v. a. auf die durch einen Schlaganfall induzierten EKG-Veränderungen näher eingegangen werden. Ähnliche Veränderungen sind jedoch auch bei zahlreichen anderen neurologischen Erkrankungen (Tab. 39.8) beschrieben und werden nachfolgend unten näher besprochen.

### Konzept des »autonomen Sturms«

Die ausgeprägte Aktivierung des sympathischen Systems, die akute und in der Regel ausgeprägte Schädigungen des zentralen Nervensystems begleitet und für den Patienten lebensbedrohliche Folgen haben kann, wird in der Regel über 3 Mechanismen vermittelt:

- Die Steigerung der sympathikoadrenalen Aktivität, die sowohl zu den weiter unten beschriebenen Blutdruck- und EKG-Veränderungen führt, zeigt sich in einer gesteigerten sympathischen Nervenaktivität und adrenalen Stimulation. Schwere Verletzungen des ZNS können sogar ohne Erhöhung des intrakraniellen Drucks oder Hirnstammkompression zu schwersten sympathikoadrenalen Aktivierungen führen.
- Die Cushing-Reaktion ist die Kombination von arterieller Hypertonie, Bradykardie und langsamer irregulärer Atmung und kann tierexperimentell durch Kompression bestimmter Bereiche des Hirnstamms oder Rückenmarks ausgelöst werden. Klinisch tritt diese charakteristische Reaktion bei primärer oder sekundärer Kompression des Hirnstamms auf, wobei von subakut ablaufenden drucksteigernden Prozessen bekannt ist, dass hohe Blutdruckwerte in der Regel vor der Bradykardie auftreten.
- »Diencephale Krampfanfälle« sind als Ursache für die nach Schädelhirntrauma mitunter auftretende Kombination von akuter Hypertonie, Tachykardie, ausgeprägter Diaphoresis und Pupillendilatation diskutiert worden. Insgesamt ist die Rolle des autonomen Nervensystems für die Generierung von Arrhythmien und Lungenödem bei epileptischer Aktivität noch ungeklärt. Tierexperimentelle Modelle sowie Untersuchungsergebnisse nach elektrokonvulsiver Therapie (ECT) weisen aber darauf hin, dass zentrale autonome Regulationszentren eine sicherlich noch unterschätzte Bedeutung bei der Auslösung kardiovaskulärer Komplikationen bei epileptischer Krampfaktivität haben.

### Hypertonus

Ein Hypertonus tritt bei vielen neurologischen Akuterkrankungen als Ausdruck der oben beschriebenen Sympathikusaktivierung auf und ist in der Regel die Folge einer Kombination aus peripherer Widerstandserhöhung, positiv inotroper Wirkung von Noradrenalin und zirkulierendem Adrenalin. Die positive chronotrope Wirkung der Katecholamine wird wie bei Gesunden meist durch Aktivierung des Vagus antagonisiert, so dass die Herzfrequenz normal oder niedrig sein kann. Darüber hinaus kann ein Hypertonus bei somnolenten oder komatösen

### 39.4 Autonome Störungen

Patienten auch Zeichen von u. U. vermeidbarem Stress sein (z. B. Blasendehnung, Manipulation am Patienten, Schmerzen). Es sollte nach solchen Faktoren gesucht und ggf. eine Analgosedierung in Erwägung gezogen werden.

#### Wichtig

Die Kombination aus deutlich erhöhtem Blutdruck bei relativer oder absoluter Bradykardie ist bei akuten zerebralen Erkrankungen, insbesondere bei frontalen Raumforderungen oder direkter Hirnstammkompression (Cushing-Reflex) ein klinisches Alarmsymptom und weist auf eine intrakranielle Drucksteigerung hin.

#### ■ ■ ■ Therapie

Eine antihypertensive Therapie sollte gut steuerbar, nebenwirkungsarm und ICP-neutral sein. Kalziumantagonisten führen, evtl. mit Ausnahme des allerdings nur gering wirksamen Nimodipin, zu einer ICP-Erhöhung, ebenso wie zahlreiche Vasodilatoren (Nitroglycerin, Nitroprussid, Dihydralazin). ICP-neutral sind Urapidil,  $\beta$ -Blocker und evtl. auch Clonidin.

#### Wichtig

Therapeutikum erster Wahl bei erhöhtem ICP sollte daher Urapidil i.v. sein (ggf. 12,5–25 mg Bolus, 5–20 mg/h nach Wirkung über Perfusor).

Bei ungenügender Wirksamkeit von Urapidil sollten zusätzlich Clonidin (initial 0,15 mg s.c. oder i.v., dann je nach Wirkung mittels Perfusor) oder  $\beta$ -Blocker gegeben werden.

#### EKG-Veränderungen

Elektrokardiographische Veränderungen mit dem Nachweis einer QT-Verlängerung, T-Wellen-Elevation und dem Auftreten von U-Wellen wurden erstmals von Byer (1947; [8]) bei einer Patientin mit akuter intrazerebraler Blutung beschrieben. Darauf hin durchgeführte systematische Untersuchungen zeigten, dass in der Akutphase nach einem Schlaganfall bis zu 92% aller Patienten EKG-Veränderungen entwickeln [14, 21]. Diese wurden zunächst auf vorbestehende kardiale Erkrankungen zurückgeführt. In sorgfältigen Fallkontrollstudien konnte jedoch durch den Vergleich mit unmittelbar vor dem Schlaganfall durchgeführten EKG's nachgewiesen werden, dass bei 60–75% dieser Patienten EKG-Veränderungen neu aufgetreten waren [21, 23]. Am häufigsten ließen sich Veränderungen des QT-Intervalls, der T-Welle, der ST-Strecke sowie das Auftreten von U-Wellen nachweisen.

#### QT-Intervall

Die Verlängerung des QT-Intervalls stellt die häufigste EKG-Veränderung nach einem Schlaganfall dar; sie wird in bis zu

71% aller Fälle nach einer Subarachnoidalblutung (SAB), in bis zu 64% der Fälle nach einer intrazerebralen Blutung und in bis zu 38% der Fälle nach einem Hirninfarkt beobachtet [14, 21, 37]. Häufig findet sich eine Korrelation zwischen Ausmaß der QT-Verlängerung und systolischem Blutdruck bei Aufnahme [21, 37].

#### Wichtig

Die Kombination aus QT-Verlängerung, U-Wellen und Veränderungen der T-Welle weist bei Normokaliämie meist auf eine zerebral-neurogene Genese hin.

Eine QT-Verlängerung in der Akutphase nach einer SAB stellt einen Risikofaktor für das Auftreten schwerer ventrikulärer Arrhythmien einschl. »Torsade de Pointes« im weiteren Verlauf dar und sollte daher zu einem kardialen Monitoring während der Akutphase nach einer SAB Anlass geben [37].

#### T-Welle

Neu aufgetretene Veränderungen der T-Welle lassen sich bei bis zu 15% aller Schlaganfallpatienten auch bei unauffälligen Elektrolyten und Fehlen einer vorbestehenden KHK nachweisen [21]. Neben prominenten T-Wellen (»cerebral T waves«), die sich bei bis zu 50% aller Patienten mit links frontalen intrazerebralen Blutungen zeigen [8], finden sich T-Negativierungen bei Schlaganfallpatienten 4-mal häufiger als bei alterssprechenden Kontrollpatienten, ohne dass autoptisch häufiger kardiale Veränderungen auffallen [14]. Die zentrale Genese dieser Veränderungen wird auch dadurch deutlich, dass neurogen bedingte T-Negativierungen nach Eintritt des Hirntods nicht mehr nachweisbar sind.

#### ST-Strecke

Unspezifische ST-Streckenveränderungen weisen 22% aller Schlaganfallpatienten auf. Eine signifikante ST-Streckensenkung findet sich in der Akutphase nach einem Schlaganfall 7- bis 10-mal häufiger als bei Kontrollpersonen [14, 23], sie ist in der Regel ein transientes Phänomen und meist in den präkordialen und lateralen Ableitungen am besten nachweisbar.

#### Wichtig

Allerdings sind ST-Hebungen bei Patienten über 65 Jahren und mit vorbestehendem Diabetes mellitus auch in der Akutphase nach einem Schlaganfall eher durch eine primäre Myokardischämie als sekundär neurogen verursacht [23].

#### U-Wellen

U-Wellen treten bei bis zu 13% aller Patienten nach Schlaganfall neu auf, sind meist isolierte Phänomene und nicht mit Elektrolytstörungen assoziiert [21]. Gelegentlich sind sie – insbesonde-



re nach einer SAB oder ICB – mit prominenten T-Wellen oder einer QT-Verlängerung kombiniert. Bei isoliertem Vorkommen haben sie keine prognostische Relevanz.

### Kardiale Arrhythmien

Verschiedene Studien ergaben für neu aufgetretene kardiale Arrhythmien in der Akutphase nach Schlaganfall eine Inzidenz von 6–25% [13, 21, 45]. Am häufigsten finden sich ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Extrasystolen und supraventrikuläre Tachykardien. Vorhofflimmern, welches sich in bis zu 14% bei akuten Schlaganfallpatienten nachweisen lässt, ist häufig schon vor dem Schlaganfall vorhanden und damit Ursache eines kardioembolischen Hirninfarkts [45]. Von allen auftretenden Arrhythmien sind lediglich ventrikuläre Arrhythmien mit einer erhöhten Mortalität nach Schlaganfall assoziiert.

### Weitere kardiale Störungen

Neben den bereits dargestellten EKG-Veränderungen ist die Aktivierung des autonomen Nervensystems über eine vermehrte sympathische und reduzierte parasympathische Aktivität mit einer verminderten Herzfrequenzvariabilität assoziiert, die überwiegend unter parasympathischer Kontrolle steht [31, 42].

Darüber hinaus wurde auch über eine geänderte zirkadiane Herzfrequenzvariabilität nach Schlaganfall und Epilepsie berichtet: Während es physiologischerweise während der Nacht zu einem Anstieg der Herzfrequenzvariabilität kommt, weisen Patienten nach einem Schlaganfall ein inverses Muster mit nächtlicher Reduktion der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität auf [31, 42]. In Kombination mit den durch den Schlaganfall induzierten EKG-Veränderungen und einer nicht selten schon vorbestehenden Myokardschädigung sind diese Mechanismen für die erhöhte Inzidenz des plötzlichen Herztods nach einem Schlaganfall verantwortlich [37]. Da sich diese Störungen nur langsam zurückbilden und bei 20–25% der Patienten über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten persistieren können [31], ist verständlich, dass das Risiko eines plötzlichen Herztods unabhängig vom klinischen Zustand und der Größe des Schlaganfalls für längere Zeit erhöht ist.

Auch bei Patienten mit (Temporallappen)epilepsie (TLE) wird die gesteigerte Häufigkeit (40-mal häufiger als in einer Kontrollgruppe, Inzidenz von 1,21/1000 Patientenjahre, verantwortlich für 18% aller Todesfälle) eines plötzlichen unerklärten Todes (SUDEP, »sudden unexpected death in epilepsy«; [50]) auf eine Imbalance zwischen sympathischer und parasympathischer kardialer Aktivität infolge einer zentralen anfallsinduzierten autonomen Aktivierung insbesondere im Bereich der Temporallappen zurückgeführt. Bei medikamenten-refraktären TLE-Patienten führt die epilepsie-chirurgische Resektion des Anfallsherds zur signifikanten Reduktion sympathisch vermittelter kardiovaskulärer Modulation und der Baroreflexsensitivität. Vermutlich ist dies Folge eines postoperativ verminderten Einflusses interiktaler epileptischer Entladungen auf Hirnareale, die an der autonomen kardialen Kontrolle beteiligt sind. Di-

es könnte das Tachyarrhythmie- und SUDEP-Risiko von Anfallspatienten verringern [27].

Änderungen von Herzenzymen lassen sich in wechselnder Ausprägung nachweisen: So konnten Anstiege der CK-MB bei ungefähr 10% aller Schlaganfälle nachgewiesen werden [23]. Der CK-Anstieg trat meist verzögert auf und die Maximalwerte entwickelten sich über mehrere Tage. Signifikante Anstiege von Troponin I (>0,1 µg/l) wiesen 20% der Schlaganfallpatienten auf, ohne dass sich signifikante Veränderungen der Koronarien nachweisen ließen [38]. Diese Patienten zeigten zusätzlich häufiger EKG-Auffälligkeiten und eine linksventrikuläre Dysfunktion. Eine Serie mit 181 Schlaganfallpatienten ergab in 17% der Fälle eine Erhöhung der Troponin-T-Spiegel über 0,1 µg/l [30]. Anstiege der CK-MB und von Troponin ließen sich auch tierexperimentell nach einer SAB nachweisen, zu der es infolge einer Mikrokatheter gesteuerten Perforation der A. basilaris gekommen war; dabei bestand zwischen Noradrenalinkonzentration und maximalem Troponinwert eine hochsignifikante Korrelation [35].

Histologisch fanden sich in der Akutphase nach einem Schlaganfall auch bei fehlender KHK insbesondere im Bereich kardialer Nervenendigungen Myokardnekrosen, wie man sie auch nach experimenteller Katecholamininfusion beobachten kann [37]. Als Extremform einer zerebrogenen kardialen Störung kann es zum Auftreten eines neurogenen »cardiac stunning« kommen [36], das u. a. durch eine massive transiente Reduktion der kardialen Funktion mit segmentaler Hypokinese und pathologischem MIBG-SPECT bei unauffälligen Koronarien gekennzeichnet ist. Pathophysiologisch wird als Ursache ein passagerer koronarer Vasospasmus als Folge einer Sympathikusaktivierung angenommen.

### Therapie

Eine Hypokaliämie sollte schnell ausgeglichen werden, um die kardiale Arrhythmiebereitschaft zu reduzieren. Unter regelmäßigen Laborkontrollen sollte Kalium in einer Dosierung von 2–10 mmol/h infundiert werden, um den Serumkaliumwert zwischen 4 und 5 mmol/l zu halten.

Reflektorisch ausgelöste Bradykardien (z. B. durch Absaugen, Karotissinusdruck etc.) können meist durch entsprechende Vorsicht vermieden werden. Persistierende Bradykardien, insbesondere bei Auftreten intermittierender Blockbilder können mit Ipratropiumbromid (z. B. Trop 1 Amp. i.v. alle 6–8 h) behandelt werden, Bradykardien bei hohen Querschnittläsionen sprechen oft gut auf Sympathikomimetika an. Bei rezidivierenden kurzen Asystolien und AV-Block III. Grades ist ein Demand-Schrittmacher erforderlich.

### Prognose

Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit rechtseitigem Hirninfarkt und Beteiligung des Inselkortex die Verminderung der Herzfrequenzvariabilität am stärksten ist. Gleichzeitig entwickelte diese Patientengruppe signifikant häu-

figer kardiale Komplikationen und einen plötzlichen Herztod (28%) als Patienten mit linksseitigem Inselinfarkt (9%) bzw. Patienten ohne Beteiligung des Inselkortex (0%; [48]). Auch der Nachweis erhöhter Troponin-T-Werte, die in der Akutphase nach einem Schlaganfall innerhalb der ersten 72 Stunden bei 17% aller Patienten nachweisbar waren, ist mit einer erhöhten Mortalität innerhalb der ersten 60 Tage nach dem Ereignis assoziiert [30].

Darüber hinaus ist eine pathologische Aktivierung des autonomen Nervensystems nach Hirninfarkt mit einer ungünstigen Langzeitprognose verbunden. So konnte kürzlich in einer prospektiven Untersuchung gezeigt werden, dass erhöhte Noradrenalinpiegel (>300 pg/ml), ein nächtlicher Blutdruckanstieg, ein rechtsseitiger Hirninfarkt und eine Inselbeteiligung auch nach Korrektur anderer Risikofaktoren mit einem ungünstigen Verlauf nach einem Jahr assoziiert sind [43]. Zu dieser ungünstigen Langzeitprognose trägt offensichtlich auch bei, dass eine erhöhte zentrale Katecholaminproduktion die Entwicklung bzw. Akzentuierung einer Herzinsuffizienz fördert. So konnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein erhöhter subkortikaler Noradrenalinumsatz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden [1].

### 39.4.2 Neurogenes Lungenödem

Unter einem neurogenen Lungenödem wird ein rasch, d. h. innerhalb von Minuten bis Stunden auftretendes, proteinreiches Lungenödem verstanden, das selten nach epileptischen Anfällen, SAB, SHT oder anderen akuten neurologischen Erkrankungen (z. B. GBS, Hirntumoren, bakterieller Meningitis etc.) auftritt [32]. Im Gegensatz zum kardialen Lungenödem kommt es beim neurogenen Lungenödem durch eine akute sympathikotone Entgleisung nicht nur zu einem erhöhten transkapillären Druckgradienten (bei Anstieg des pulmonalvenösen Drucks) sondern zu einer erhöhten kapillären Permeabilität mit Übertritt von Plasma in das Interstitium und die Alveolen [52].

#### Wichtig

Für die Diagnose eines neurogenen Lungenödems sprechen das Vorliegen eines akuten neurologischen Ereignisses, das Fehlen einer ausgeprägten Linksherzinsuffizienz und ein Proteinkoeffizient von Ödemflüssigkeit zu Serum >0,6.

#### ■ ■ ■ Therapie

Beatmung mit leicht erhöhtem positiv-endexpiratorischem Beatmungsdruck (PEEP; **Cave:** ICP-Anstieg) zur Verminderung des transkapillären Druckgradienten und damit besserer Oxygenierung.

Medikamentös sind partielle  $\alpha$ -Blocker wie Phentolamin oder Urapidil wirksam. Vereinzelt wurde auch über eine gute Wirksamkeit von Dobutamin berichtet [12].

### 39.4.3 Hyperthermie

Die Körperkerntemperatur wird mit geringen tageszeitlichen Schwankungen in einem sehr engen Rahmen durch einen Regelkreis bestehend aus dem neuronalen »Temperaturfühler« im Hypothalamus, einer Sollwerteneinstellung und einem efferenten Schenkel mit Steuerung von Wärmeproduktion und Wärmeverlust konstant gehalten. Neurologische Erkrankungen schädigen z. T. direkt die ventralen hypothalamischen Thermoregulationszentren (z. B. SHT, Enzephalitis), teils die vegetativen Bahnen zu den Schweißdrüsen (z. B. GBS).

Anticholinerge Medikamente können über eine Blockade der cholinergen Innervation der Schweißdrüsen zu einer Hyperthermie führen. Eindeutige klinische Kriterien zur Diagnose eines zentralen Fiebers gibt es nicht. Allerdings sollte bei Patienten, die neben Fieber, das eher schlecht auf Antipyretika aber gut auf physikalische Kühlung anspricht und sich langsam entwickelt hat, keine weiteren Hinweise auf eine Infektion haben, an eine zentrale Ursache des Fiebers gedacht werden. Da bei zahlreichen neurologischen Akuterkrankungen eine regionale oder globale Ischämie bestehen kann, sollte eine kontinuierliche Temperaturüberwachung und eine stringente Fiebersenkung angestrebt werden.

#### ■ ■ ■ Therapie

Eine absolute Indikation zur sofortigen Therapie besteht bei der malignen Hyperthermie (► Kap. 40) und bei hyperthermiebedingtem Multiorganversagen. Ansonsten orientiert sich die Therapie an der vermuteten Ursache des Fiebers.

Zur symptomatischen Behandlung kommen Antipyretika, physikalische Maßnahmen, eine Barbituratnarkose zur Ausschaltung des zentralen »Thermostaten«, die Blockade der Wärmeproduktion durch Muskelarbeit und eine Kühlung über einen extrakorporalen Kreislauf infrage.

### 39.4.4 Besonderheiten einzelner Krankheitsbilder

#### Zentrale Erkrankungen Subarachnoidalblutung

EKG-Veränderungen, Blutdruckschwankungen und Arrhythmien sind in der Akutphase einer SAB häufig. Bis zu 10% der SAB-Patienten sterben an den Folgen einer vegetativen Entgleisung, meist durch Asystolie nach Kammertachykardie oder ein neurogenes Lungenödem bedingt [25]. Regelmäßig werden Kasuistiken publiziert, in denen EKG-Veränderungen als akuter Myokardinfarkt fehlgedeutet werden.

## Schädelhirntrauma (SHT)

Die Mehrzahl der Patienten entwickelt – insbesondere bei ausgeprägter ICP-Entwicklung – einen erhöhten Sympathikotonus mit neurogenen kardialen Störungen. Zusätzlich kann auch eine kortikale Enthemmung des Hypothalamus zu autonomer Aktivierung führen [4]. Therapeutisch sind der Einsatz von  $\beta$ -Blockern und eine adäquate Sedierung von Bedeutung. Bei allen Therapieversuchen muss aber die Sicherung eines ausreichenden zerebralen Perfusionsdrucks gewährleistet sein.

## Epileptischer Anfall

Im Rahmen epileptischer Anfälle kommt es häufig zu autonomen Symptomen. Insbesondere Fluktuationen von Herzfrequenz und Blutdruck sowie kardiale Arrhythmien werden beobachtet. Die Pupillen sind im Anfall eher weit und wenig lichtreagibel. Weitere Symptome wie Blässe, gerötete Haut und vermehrtes Schwitzen können auftreten. Ernste Komplikationen sind der plötzliche Tod (SUDEP, s. o.) und die Entwicklung eines neurogenen Lungenödems [50].

## Intrakranielle Blutung

Vegetative Entgleisungen sind neben einem erhöhten ICP die wesentlichen Komplikationen. Der Zielblutdruck hängt von den individuellen Gegebenheiten ab und sollte sich am ICP und zerebralen Perfusionsdruck orientieren. Mittel der ersten Wahl zur sympathischen Dämpfung und Blutdrucksenkung sind  $\beta$ -Blocker und Urapidil. Dieser periphere  $\alpha$ 1-Blocker und zentrale 5-Hydroxy-Tryptamin-A1-Agonist bewirkt durch periphere Vasodilatation eine rasche Blutdrucksenkung, verhindert aber zugleich durch die zentralserotoninagonistische Wirkung eine reflektorische Tachykardie.

## Malignes neuroleptisches Syndrom, letale Katatonie

Im Rahmen des neuroleptischen malignen Syndroms oder der letalen Katatonie kann es zu einer signifikanten Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems kommen, die zum Teil der charakteristischen Symptomatik mit Muskelsteife und Rigidität vorausgeht. Tachykardie und Hypertonie sprechen in der Regel gut auf  $\beta$ -Blocker an.

## Alkoholentzugssyndrom und Delirium tremens

Einige der bei Alkoholentzug auftretenden charakteristischen Symptome sind die der sympathischen Hyperaktivität. Diese manifestieren sich am deutlichsten im Delirium tremens und sind durch Tachykardie, Blutdruckanstieg, ausgeprägtes Schwitzen sowie eine Mydriasis charakterisiert. Im Urin finden sich vermehrt Katecholaminmetabolite, auch systemisch konnten erhöhte NoradrenalinKonzentrationen im Serum nachgewiesen werden.

### Wichtig

Eine Korrelation zwischen der Höhe der NoradrenalinKonzentration und Schwere der klinischen Symptomatik konnte nicht festgestellt werden.

Therapeutisch sollten die Patienten sediert (Distraneurin, Diazepam) und der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts (inklusive Vitamin B1) korrigiert werden. Daneben sollte ein kontinuierliches kardiorespiratorisches Monitoring durchgeführt werden. Bei Patienten im Alkoholentzug mit deutlicher vegetativer Symptomatik bietet sich eine Therapie mit Clonidin an, aber auch  $\beta$ -Blocker können insbesondere bei ausgeprägten Tachykardien mit Erfolg eingesetzt werden (► Kap. 39.3).

## Spinale Erkrankungen

### Akutes Querschnittssyndrom

Eine akute Kompression des oberen Halsmarks kann zur Auslösung einer Cushing-Reaktion, isolierten Hypertonie, kardialer Arrhythmie oder eines neurogenen Lungenödems führen.

In der Initialphase nach einer Rückenmarksschädigung oberhalb von Th 1 (Abgang der sympathischen postganglionären Rami) kann im Rahmen einer autonomen Dysreflexie eine kurzdauernde Blutdrucksteigerung auftreten. Klinisch relevanter ist die nach wenigen Minuten einsetzende längerdauernde Hypotonie bei 20–30% der Querschnittspatienten, insbesondere mit zervikalen und hochthorakalen Rückenmarksschäden [3]. Da beim akuten Querschnitt häufig eine temporäre Störung der spinalen Durchblutung bei gestörter Autoregulation vorliegt, kann die Hypotonie zu einer zusätzlichen Ischämie des komprimierten Myelons führen und sollte daher konsequent behandelt werden. Sie spricht in der Regel gut auf pressorische Substanzen (z. B. Katecholamine) an, wobei auf die nach wenigen Tagen auftretende Deafferenzierungshypersensitivität der kardialen und Gefäßrezeptoren für Katecholamine zu achten ist. Nach einer Querschnittläsion sind sympathische und im Sakralmark lokalisierte parasympathische autonome Funktionen stark eingeschränkt, so dass eine Blasen-, Magen- und Darmatonie auftritt (**Cave:** Magenruptur, Prophylaxe: Magensonde).

### Akute autonome Hyperreflexie

Diese akut verlaufende Symptomatik kann nach Ende des spinalen Schocks bei Querschnittläsionen oberhalb von Th 5 auftreten [22]. Schmerz, Berührung oder andere Reize unterhalb der Läsion führen zu einem krisenhaften Blutdruckanstieg und einer Bradykardie. Oberhalb der Läsion finden sich eine Hyperhidrose und Hautrötung, unterhalb eine blasse, trockene Haut. Weiterhin kann es zu Kopfschmerzen, Atemnot, Erregungszuständen bis hin zum Auftreten epileptischer Anfälle kommen. Therapeutisch ist die sofortige Beendigung des auslösenden Reizes (z. B. Blasenüberdehnung, Kolik, therapeutische oder di-

agnostische Maßnahmen, z. B. Katheterisierung, Zystoskopie) vorrangig.

### Tetanus

Durch einen retrograden Transport in den Axonen der Motoneurone erreicht das von Clostridien gebildete Tetanustoxin das ZNS und führt v. a. spinal aber auch im Hirnstamm zu einer Hemmung der inhibitorisch wirkenden Neurotransmitter GABA und Glycin mit der Folge einer massiven Tonuserhöhung und einschließenden Spasmen in der Muskulatur sowie einer Instabilität des autonomen Nervensystems (► Kap. 35). Für die Letalität von 10–15% unter intensivmedizinischen Bedingungen sind in erster Linie kardiale Komplikationen (plötzliche Phasen mit Asystolie oder Bradykardie und Blutdruckabfall) der vegetativen Störungen verantwortlich [49]. Durch die Enthemmung spinaler sympathischer Reflexe kommt es überwiegend bei schweren Tetanusfällen mit einem Maximum in der 2. und 3. Woche der Erkrankung zum Auftreten von Tachykardien, Hypertonie, Fieber, Hyperhidrose und erhöhten Katecholaminspiegeln [16]. Diese Attacken können beim Tetanus ausgeprägter sein als bei allen anderen Ursachen einer zentralen sympathischen Aktivierung. Bradykarde Krisen werden sowohl durch das plötzliche Sistieren der sympathischen Aktivität als auch durch einen starken Anstieg des Vagotonus hervorgerufen. Eine kontinuierliche Puls- und invasive Blutdrucküberwachung ist unverzichtbar.

### ■■■ Therapie

Sympathikotone Attacken lassen sich im Gegensatz zur Tonuserhöhung nicht durch Benzodiazepingabe oder Muskelrelaxation beeinflussen. Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung in Industrieländern liegen meist nur Einzelfallberichte über neue Therapiemöglichkeiten vor, so dass es bisher noch keine zufrieden stellende Behandlung der autonomen Funktionsstörungen gibt. Die Folgen des hohen Sympathikotonus lassen sich durch den kombinierten Einsatz von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blockern begrenzen. Die alleinige Gabe von  $\beta$ -Blockern beeinflusst den erhöhten peripheren Widerstand nicht und es wurde über Fälle mit plötzlichem letalem Herzstillstand berichtet. Bei Clonidin als zentralem Sympathikolytikum sind solche Nebenwirkungen weniger wahrscheinlich. Durch eine tiefe, bis zur Narkose reichende Sedierung durch Barbiturate, Benzodiazepine und insbesondere Morphin kann der Sympathikotonus gesenkt werden [7]. Weiterhin wurde über den Einsatz von hochdosiertem Atropin, Magnesium und die lumbale, epidurale Gabe von Bupivacain berichtet. Bei ausgeprägter Bradykardie ist die Anlage eines temporären Schrittmachers sinnvoll [16].

### Periphere Erkrankungen Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Beim GBS kommt es auch zur entzündlichen Infiltration, Demyelinisierung und teilweise auch eine axonalen Degeneration

vegetativer Ganglien und Nerven (► Kap. 40; [53]). Seit Beherrschung der Ateminsuffizienz mittels moderner Beatmungstechnik ist die Dysautonomie häufige Ursache lebensbedrohlicher Komplikationen bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom. In raschem Wechsel können Über- und Unterfunktionen des sympathischen wie auch parasymphatischen Nervensystems auftreten und die Therapie sehr schwierig gestalten [33].

Während mit sensitiven und spezifischen Testverfahren bei einzelnen autonomen Testsystemen bis zu 100% pathologische Befunde festgestellt werden können, weisen insgesamt etwa 65% der Patienten eine signifikante Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems auf.

Durch vielfältige Interaktionen kardiovaskulärer und kardiopulmonaler Reflexe ist das Bild der Dysautonomie im Einzelfall oft komplex und mit der gängigen Einteilung in sympathische und parasymphatische Unter- und Überfunktionen nur oberflächlich beschreibbar. Um gefährdete Patienten frühzeitig erkennen zu können, helfen Kenntnisse u.a. über das klinische Erscheinungsbild (■ Tab. 39.10). Die Klassifikation der Dysautonomie beim GBS sollte sich also nicht mehr nur auf die Effizienz stützen, sondern differenziert auch die verschiedenen Afferenzen berücksichtigen. Mit Blick auf das afferente System erweitert sich das Beurteilungsraster.

Vier Phänomene scheinen häufig und erklärungsrelevant zu sein (■ Tab. 39.11; [39]).

Jeder Patient mit einem GBS sollte unabhängig vom klinischen Schweregrad als Risikopatient betrachtet und engmaschig kardial überwacht werden. Man kann bereits prophylaktisch einen transkutanen, nichtinvasiven Herzschrittmacher anlegen. Eine alleinige Risikoabschätzung, die auf dem klinischen Schweregrad oder einer evtl. Beatmungspflichtigkeit beruht, ist irreführend und potenziell gefährlich. Patienten mit Rhythmusstörungen wiesen größere Fluktuationen von Blutdruck (> 40 mmHg) und Herzfrequenz (> 30 Schläge/min) innerhalb von 24 h auf als solche ohne Arrhythmien. Aber die definierten Grenzwerte einer labilen Herzfrequenz- oder Blutdruckregulation sind in der Regel wenig spezifisch und werden auch z. B. bei der Mehrzahl der auf der Intensivstation behandelten Patienten erreicht.

Durch die Bewertung der Herzfrequenzvariabilität während verschiedener Belastungsmanöver wie tiefer metronomischer Atmung, Valsalva-Manöver oder aktivem Aufstehen kann v. a. eine parasymphatisch vermittelte autonome Unterfunktion nachgewiesen werden. Damit konnte eine subklinische autonome Störung bei bis zu 90% der GBS-Patienten gefunden werden. Standardisierte autonome Funktionstests oder die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität über wenige Minuten sind sinnvoll zum Nachweis einer autonomen Dysfunktion, eignen sich aber nicht zur Risikoabschätzung bezüglich einer lebensbedrohlichen Rhythmusstörung (Bradyarrhythmie bzw. Asystolie).

Zur Risikoabschätzung kann unter Beachtung der genannten Kontraindikationen der Bulbusdruckversuch durchgeführt

■ **Tab. 39.10** Klinisches Bild autonomer Dysfunktionen beim GBS

| Autonome Dysfunktion           | Klinisches Bild                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sinustachykardie (HF >100/min) | Häufigste vegetative Störung (20–80%) und diagnostisches Frühzeichen bei GBS-Patienten, relevant bei intensivmedizinischbetreuten GBS-Patienten                                                                                                                                  |
| Ventrikuläre Tachykardie       | Relevant bei intensivmedizinischbetreuten Patienten (Inzidenz 25%); einzelne Todesfälle durch Kammerflimmern dokumentiert                                                                                                                                                        |
| Bradykardie                    | Spontan oder durch spezielle Manöver, wie z. B. tracheales Absaugen, Augendruck, Herausstrecken der Zunge, Kieferöffnen, Karotisdruck, Kopfwendung, Lagerung, Seufzerbeatmung oder Pressen, induzierbar; deutliche Korrelation des Auftretens mit dem Schweregrad der Erkrankung |
| EKG-Veränderung                | ST-Veränderungen am häufigsten, AV-Blockierungen bei 50% beatmeter Patienten, <b>Cave:</b> Akuter Myokardinfarkt                                                                                                                                                                 |
| Persistierender Hypertonus     | Häufig (20–80%), z. T. mit systolischen Blutdruckwerten >200 mmHg, häufig bei Patienten mit später tödlichen Asystolien                                                                                                                                                          |
| Hypotone Episoden              | Häufig symptomatische orthostatische Hypotonien, z. T. ohne kompensatorische Tachykardien; Berichte von bis zu 11% im kardiogenen Schock verstorbenen, intensivmedizinischbetreuten GBS-Patienten                                                                                |
| Labiler Blutdruck              | Viele – insbesondere intensivmedizinischbetreute, beatmete – GBS-Patienten (20–80%) mit ausgeprägten kurzzeitigen Blutdruckschwankungen mit Amplituden >40 mmHg                                                                                                                  |
| Elektrolytentgleisung          | Hyponatriämie (9%; Na <sup>+</sup> <130 mmol/l, davon 1/3 mit negativer Wasserclearance und erhöhter Urinosmolarität) im Sinne eines SIADH sowohl bei leichten als auch schweren Verläufen; klinisch mit Anfällen, Verwirrtheit, häufig Herzstillstand                           |
| Hyperglykämie                  | Häufig (20–60%), oft mit Kreislaufinstabilität verbunden                                                                                                                                                                                                                         |
| Schweißsekretion               | Häufig regional aufgehobene oder aber gesteigerte Schweißsekretion; bei beatmeten Patienten Schweißausbrüche mit Bewusstlosigkeit beschrieben (»sudoral crisis«); Fälle mit zentraler Hyperthermie beschrieben                                                                   |
| Endokrinologie                 | Insgesamt deutliche Schwankungen der Plasmakonzentrationen unterschiedlichster Hormone nachweisbar; klinisch relevant u. a. erhöhte Katecholaminfreisetzung; SIADH; erhöhte ANF-Freisetzung; erhöhte Reninfreisetzung                                                            |
| Hautdurchblutung               | U. a. verminderte akrale Durchblutung mit zyanotischen Extremitäten                                                                                                                                                                                                              |
| Gastrointestinalum             | Rektale Dysfunktion (14%); Konstipation; paralytischer Ileus; verzögerte Magenentleerung; z. T. Darmperforation                                                                                                                                                                  |
| Urogenitalsystem               | Erhöhter Harndrang über Inkontinenz bis zur Urinretention                                                                                                                                                                                                                        |

werden, der bei GBS-Patienten oftmals eine exzessiv kardioinhibitorische Antwort bis zur Asystolie zeigt [19].

### ■ ■ ■ Therapie

Alle beatmeten GBS-Patienten bedürfen neben dem üblichen intensivmedizinischen Monitoring auf jeden Fall bis zum Eintritt einer signifikanten Remission einer kontinuierlichen Herzfrequenz- und invasiven Blutdruckkontrolle. Leicht zu übersehen sind im Rahmen der Dysautonomie auftretende Komplikationen bei nicht beatmeten, vielleicht noch nicht auf der Intensivstation befindlichen GBS-Patienten. Klinische Dysautonomieprädiktoren sind Beatmung, Tetraplegie, propriozeptive Störung oder Mitbefall des N. vagus oder des N. glossopharyn-

geus. Die Risikoabschätzung lässt sich durch standardisierte autonome Funktionstests ergänzen.

Folgende allgemeine Hinweise können gegeben werden [9]:

**Intubation.** Die endotracheale Intubation von GBS-Patienten ist mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden im Vergleich zu Patienten mit anderen neuromuskulären Erkrankungen. Ursache hierfür sind die vorliegende Dysautonomie und das mögliche Auftreten von schwerwiegenden Hyperkaliämien bei Verwendung von Succinylcholin. Aufgrund der Dysautonomie kann es durch die im Rahmen der Intubation verwendeten Medikamente (Barbiturate, Benzodiazepine, Narkotika, Etomidat)



■ **Tab. 39.11.** Wichtige Kreislaufphänomene aufgrund Dysautonomie bei GBS-Patienten

| Kreislaufphänomene                                                               | Dysautonomie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Desinformation durch afferente Konduktionsblöcke                                 | Hirnstamm und Hypothalamus rechnen damit, dass Baro- und Dehnungsafferenzen stimuliert werden. Ihre Aktivitätsabnahme bedingt Blutdruckabfall oder Volumenmangel. Sendepausen durch Konduktionsblöcke führen zu inadäquaten Reaktionen, die bei gestörter Rückkopplung unbemerkt bleiben. So entsteht eine Dysautonomie ohne Beteiligung des autonomen Nervensystems im engeren Sinn                                                                                                                                                                         |
| Bradykardieneigung durch Persistenz unmyelinisierter Afferenzen                  | Unmyelinisierte Lungendehnungsafferenzen wirken bradykard. Fallen myelinisierte tachykard wirkende Afferenzen aus, verschiebt sich das Gleichgewicht zur Bradykardie. Ein ähnliches Zusammenspiel myelinisierter und unmyelinisierter Afferenzen könnte auch die variable Reaktion bei Stimulation der Atemwege erklären, für die bei GBS die Bradykardie dominiert. Unmyelinisierte linksventrikuläre Afferenzen dürften bei den kardio- und vasodepressorischen Reaktionen mancher GBS-Patienten eine Rolle spielen                                        |
| Entzügelung der sympathischen Efferenz bei afferent gestörtem Barorezeptorreflex | Es kommt zum Katecholaminexzess, der Hyperglykämie, Verwirrheitszustände und EKG-Veränderungen erklären kann und die Dehnungsafferenzen im linken Ventrikel sensibilisiert, die kardiodepressiv wirken und zur Blutdruckinstabilität beitragen können                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Gefahr durch partielle Ausfälle                                                  | Fehlmeldungen durch gestörte Afferenzen stören weniger bei gleichzeitig gestörter Efferenz. »Nur wer arbeitet macht Fehler.« Manche Patienten mit schweren globalen Ausfällen des peripheren autonomen Nervensystems sind in der Plateauphase kreislaufmäßig stabil, aber hochgefährdet in der Progredienz- und Rückbildungsphase. Zeitversetztes Ein- und Aussetzen autonomer Teilfunktionen verändert das komplexe Netzwerk der kardiovaskulären Regulation sprunghaft – möglicherweise ein Grund für unerwartete Todesfälle in der frühen Besserungsphase |

zu einer Verstärkung der hypotonen Kreislaufreaktion kommen. Eine Manipulation im Bereich der Atemwege kann zu signifikanten kardialen Arrhythmien, insbesondere Bradykardien, führen. Meistens sind zur Intubation beim GBS-Patienten eine topische Anästhesie der Atemwege, Atropin und ein kurzwirksames Benzodiazepin ausreichend.

**Ernährung.** Das schwere GBS ist eine hyperkatabole Erkrankung, die einer ausreichenden, möglichst enteralen Ernährung bedarf. Weil eine gastrointestinale autonome Dysfunktion beim GBS-Patienten häufig ist, muss diese vom Kliniker beachtet und im Verlauf verfolgt (tägliche Untersuchung des Abdomens) und die Ernährung daran angepasst werden. Anzustreben ist eine enterale, kontinuierliche, hochkalorische und eiweißreiche Ernährung des Patienten, wobei in jedem Fall ein medikamentöser Schutz der Magenschleimhaut erfolgen sollte. Eine verzögerte Magenentleerung kann mit Erythromycin oder Metoclopramid behandelt werden. Einer Konstipation sollte großzügig medikamentös vorgebeugt werden. Kontraindikationen für eine enterale Ernährung sind ausgiebiges Erbrechen, Ileus, intestinale Obstruktion sowie arterielle Hypotonie, die zur Darmischämie führen könnte.

**Immuntherapie.** Auf die Durchführung einer Plasmapherese sollte bei GBS-Patienten mit deutlicher autonomer Dysfunktion verzichtet werden, weil gerade bei diesen Patienten kardiovaskuläre Instabilitäten auftreten können.

**Katecholamingabe.** Blutdruckabfälle können bei Patienten, die auch in hypotensiven Phasen erhöhte Katecholaminspiegel haben, nicht durch Katecholamininfusionen aufgefangen werden. Einzelne Patienten reagieren auf Katecholamingabe mit überschießenden Blutdruckanstiegen.

**Pharmakologische Blockade.** Dysbalancen durch Demyelinisierung und somit Funktionsstörungen afferenter Systeme sollten durch Blockade möglichst vieler Efferenzen gedämpft werden. Die parasympathische Blockade mit Atropin wirkt bei vielen, aber nicht allen Bradykardien. Nebenwirkungen verbieten häufig einen Dauereinsatz in ausreichender Dosierung. Eine sympathische Blockade kann bei oft massiv erhöhten Katecholaminkonzentrationen im Serum Komplikationen wie z. B. Subarachnoidalblutung oder Herzinfarkt verhindern.

**Schrittmacher.** Die in vielen Fällen wünschenswerte Blockade adrenerger  $\beta$ -Rezeptoren fällt leichter, wenn ein Schrittmacher vor Bradykardien schützt. In einem Fall war ein Schrittmachereinsatz über 6 Monate erforderlich. Eine der Schrittmacherindikationen ist das Auftreten exzessiver Bradykardien beim Absaugen oder anderen Pflegemaßnahmen bzw. im Augendruckversuch. Stark variierende Herzfrequenzen innerhalb eines Tages stellen ebenfalls eine Indikation dar.

**Flüssigkeitsregime.** Die Behandlung von Kreislaufdepressionen durch Volumensubstitution ist bei gleichzeitig gestörter Flüssigkeitsregulation durch gestörte Afferenzen oder paraly-

sierte Kapazitätsgefäßen riskant. Nur bei Pulmonaldrucküberwachung erscheint eine großzügige Volumengabe ausreichend sicher. Bei GBS-Patienten kommt es gelegentlich zu einer massiven Diurese hypotonen Urins. Da es sich um eine kompensatorische ADH-Suppression bei Funktionswiederkehr der Gefäßdehnungsrezeptoren handeln kann, sollte nicht mit Desmopressin gegenreguliert werden.

### Cholinerge Krise

Vegetative Symptome stellen – durch die Aktivierung muskariner Rezeptoren – die wesentliche Nebenwirkung der symptomatischen Therapie der Myasthenia gravis mit Cholinesteraseinhibitoren dar. Dabei finden sich u. a. eine Bradykardie, Hyperalivation, Hyperhidrose, Hypertonie, Miose, Tränenfluss und eine verstärkte Bronchialsekretion. Atropin ist als spezifisches Antidot (kompetitiver Hemmer muskariner Rezeptoren) gut wirksam. Nebenwirkungen sind Muskelfaszikulationen, bedingt durch nikotinerge Rezeptoren. Bei hohen Konzentrationen kann es auch zu Muskelschwäche kommen.

### Botulismus

Klinisch kommt es zu einer generalisierten Muskelschwäche, initial häufig mit Schluckstörungen beginnend (► Kap. 40.5). Die Symptomatik kann zu Beginn evtl. mit einem GBS verwechselt werden. An autonomen Störungen finden sich in der Regel anticholinerge Symptome wie Akkomodationsstörungen, Mydriasis, Mundtrockenheit, Darmatonie, Hypertonus und Tachykardie durch die toxinbedingte Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an motorischen und autonomen Nervenendigungen. Bei Beteiligung präganglionärer Fasern können Störungen des Sympathikus auftreten, die zu sekundären kardialen Störungen führen können. Therapeutisch sollten Toxinreste durch Magenspülung und abführende Maßnahmen entfernt sowie möglichst frühzeitig ein Antitoxin verabreicht werden [41].

### Akute Porphyrien

Die akuten hepatischen Porphyrien (akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie) führen episodisch zu akuten Polyneuropathiesyndromen, die manchmal nicht von einem GBS differenziert werden können (► Kap. 39.5). Im Rahmen der akuten Porphyrien sind in der Regel die proximalen Nervenanteile betroffen. Klinisch sind sie durch Bauchkrämpfe und Koliken, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Schweißausbrüche und Tachykardie und in über 50% der Fälle durch einen erhöhten Blutdruck mit diastolischen Werten bis 140 mmHg charakterisiert. Klinisch verlaufen die autonomen Funktionsstörungen im Vergleich zum GBS wesentlich eher parallel zu den allgemeinen Polyneuropathiesymptomen.

### Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS), Sepsis

Sepsis und MODS sind charakterisiert durch eine Vielzahl verschiedener Mediatoren und Toxine, die zu einer Affektion affe-

renter, zentraler und efferenter Anteile des autonomen Nervensystems führen können. Neben der direkten Beeinflussung der autonomen Reflexsysteme kann die Reaktivität einzelner Organe im Rahmen dieser Erkrankungen direkt betroffen sein und zu einer klinischen Dysfunktion beitragen. In der Regel zeigten Studien bei Patienten mit MODS oder Sepsis im Gegensatz z. B. zu Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine Reduktion der kardialen sympathischen und parasympathischen Aktivität. Die Herzfrequenzvariabilität lässt sich in diesem Patientengut sequenziell bestimmen und eignet sich z. B. zur Risikostratifikation auf der Intensivstation. In letzter Zeit werden vermehrt Analysealgorithmen für nichtlineare Systeme eingesetzt, um die insgesamt sehr komplexen Vorgänge mittels Methoden der fraktalen Geometrie/Chaosforschung untersuchen zu können. Dadurch wird versucht, valide Informationen bezüglich der Prognose eines individuellen Patienten zu gewinnen [44].

### Literatur

1. Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, Hastings J, Johnston L, Kaye DM (2002) Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation* 105: 1031-1033
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220-222
3. Atkinson PPA, Atkinson JLD (1996) Spinal shock. *Mayo Clin Proc* 71: 384-389
4. Benarroch EE (1996) Central nervous system disorders. In: Robertson D, Low PA, Polinsky RJ (Hrsg) *Primer on the autonomic nervous system*. Academic Press, San Diego New York Boston London Sydney Tokyo Toronto, S 226-229
5. Biswas AK, Scott WA, Sommerauer JF et al. (2000) Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med* 28: 3907-12
6. Brignole M, Menozzi C (1997) Methods other than tilt testing for diagnosing neurocardiogenic (neurally mediated) syncope. *Pace* 20: 795-800
7. Buchanan N, Cane RD, Wolfson G, DeAndrade M (1979) Autonomic dysfunction in tetanus: the effects of a variety of therapeutic agents, with special reference to morphine. *Intens Care Med* 5: 65-68
8. Byer EB, Ashman R, Toth LA (1947) Electrocardiograms with large upright T-waves and long QT-intervals. *American Heart Journal* 33: 796-806
9. Chalela J (2001) Pearls and Pitfalls in the Intensive Care: Management of Guillain-Barré Syndrome. *Semin Neurol* 21: 399-406
10. Cechetto DF, Chen SJ (1992) Hypothalamic and cortical sympathetic responses relay in the medulla of the rat. *Am J Physiol* 263: R544-552
11. Cheung RT, Hachinski V (2000) The insula and cerebogenic sudden death. *Arch Neurol* 57: 1685-1688
12. Dechan SC, Grant IS (1996) Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary edema. Effect of dobutamine. *Intensive Care Med* 22: 672-678

## 39.4 Autonome Störungen

13. Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F (1987) Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 59: 596-600
14. Dimant J, Grob D (1977) Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 8: 448-455
15. Englert D, Baumgarten FJ von, Gunreben G, Reifschneider G, Hasel W, Przuntek H (1985) Zur Herzschrittmacherindikation bei Polyradikulitis: Ein standardisiertes Verfahren für den Bulbusdruckversuch. In: Gänshirt H, Berlit P, Haack G (Hrsg) *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo S280-282
16. Ernst ME, Klepsen ME, Fouts M, Marangus MN (1997) Tetanus: pathophysiology and management. *Ann Pharmacother* 31: 1507-1513
17. Flachenecker P, Hartung HP, Reiners K (1997) Power spectrum analysis of heart rate variability in Guillain-Barré syndrome. A longitudinal study. *Brain* 120: 1885-1894
18. Flachenecker P, Reiners K: Twenty-four hour heart rate power spectrum for evaluation of autonomic dysfunction in GBS (1999) *J. Neurol. Sci.* 165:144-53
19. Flachenecker P, Müllges W, Wermuth P, Hartung HP, Reiners K (1996) Eyeball pressure testing in the evaluation of serious bradyarrhythmias in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 47: 102-108
20. Flachenecker P, Toyka KV, Reimers K (2001) Herzrhythmusstörungen beim Guillain-Barré-Syndrom: Eine Übersicht zur Diagnostik einer seltenen aber potenziell lebensbedrohlichen Komplikation. *Nervenarzt* 72: 610-617
21. Goldstein DS (1979) The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 10: 253-259
22. Guttmann L, Whitteridge D (1947) Effect of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injury. *Brain* 70: 361-404
23. Hachinski VC (1993) The clinical problem of brain and heart. *Stroke* 24: 1-2
24. Haji-Michael PG, Vincent JL, Degaute JP et al. (2000) Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients 28 : 2578-83
25. Hamann G, Haass A, Schimirgk K (1993) Betablockade in acute aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 121: 119-122
26. Hennersdorf MG, Perings C, Niebich V et al. (2000) Chemoreflex sensitivity in patients with survived sudden cardiac arrest and prior myocardial infarction (2000) *Pacing Clin Electrophys* 23: 457-62
27. Hilz MJ (2002) Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, eds.: *Neuromuscular Function and Disease. Basic, clinical and electrodiagnostic aspects*. WB Saunders, Philadelphia, USA, Volume 2; 1899-1929
28. Hilz MJ, Devinsky O, Doyle W, Mauerer A, Dutsch M (2002) Decrease of cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain* 125: 985-995
29. Hilz MJ, Stemper B, Neundorfer B (2000) Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 68:37-47
30. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE (2000) Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *Br Med J* 320: 1502-1504
31. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV (1996) Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 27: 2059-2063
32. Lagerkranser M, Pehrsson K, Sylvon C (1982) Neurogenic pulmonary edema: A review of the pathophysiology and clinical and therapeutic implications. *Acta Med Scand* 212: 267-271
33. Lichtenfeld P (1970) Autonomic dysfunction in the Guillain-Barre syndrome. *Am J Med* 50: 772-780.
34. Lown B, Levine SA (1961) The carotid sinus. Clinical value of its stimulation. *Circulation* 23: 766-789
35. Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, Obuchi S, Shiba Y, Shimizu S, Izumi T (2002) Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke* 33: 1671-1676
36. Ohtsuka T, Hamada M, Kodama K, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K (2000) Neurogenic stunned myocardium. *Circulation* 101: 2122-2124
37. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC (1990) Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 47: 513-519
38. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, Winning A, Clague A, Rickard C (2000) Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 36: 1328-1335
39. Pfeiffer G (1999) Dysautonomie bei Guillain-Barré-Syndrom. *Nervenarzt* 70: 136-148.
40. Robertson D, Low PA, Polinsky RJ (1996) *Primer on the autonomic nervous system*. Academic press, San Diego New York Boston London Sydney Tokyo Toronto
41. Robinson RF, Nahata MC (2003) Management of botulism. *Ann Pharmacother* 37: 127-131
42. Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J (1997) Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 28: 1671-1676
43. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B (2001) Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 57: 833-838
44. Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U (2001) Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 7: 314-22
45. Schuchert A, Behrens G, Meinertz T (1999) Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 1082-1084
46. Schuri U, von Cramon D (1982) Electrodermal response patterns in neurological patients with disturbed vigilance. *Behav Brain Res* 4: 95-102.
47. Singh NK, Ljaiswal AK, Misra S, Srivastava PK (1987) Assessment of autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and its prognostic implications. *Acta Neurol Scand* 75: 101-105
48. Tokgozoglu SL, Batur MK, Topuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A (1999) Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 30: 1307-1311
49. Trujillo MH, Castillo A, Espaa J, Manzo A, Zepa R (1987) Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest* 92: 63-65
50. Walczak TS, Leppik LE, D'Amelio M, Ravick J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA (2001) Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 56: 519-525

51. Winer JB, Hughes RAC (1988) Identification of patients at risk of arrhythmia in the Guillain-Barré syndrome. Q J Med 257: 735-739
52. Wray NP, Nicotra MB (1978) Pathogenesis of pulmonary edema. Am Rev Respir Dis 118: 783-786
53. Zochodne DW (1994) Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review. Muscle & Nerve 17: 1145-1155

### 39.5 Zentrale pontine Myelinolyse

F. Erbguth



Bei der **zentralen pontinen Myelinolyse (ZPM)** kommt es zu einer akuten vorwiegend fokal-symmetrischen Demyelinisierung im Hirnparenchym meist im Zusammenhang mit abrupten primär extrazellulären osmotischen Verschiebungen bei Grunderkrankungen wie Alkoholismus, Mangelernährung, Lebertransplantation oder Verbrennungen. Neben der namensgebenden Lokalisation in den zentralen Anteilen des Brückenfußes treten bei mindestens 20% der Fälle allein oder zusätzlich **extrapontine Demyelinisierungen (EPM)** auf. Adams et al. beschrieben die ZPM erstmals postmortal 1959 als pathoanatomische Entität bei Alkoholismus und Mangelernährung ohne allerdings auf eine Kausalität zu Elektrolytstörungen oder osmotischen Schwankungen einzugehen [1]. Da in den Jahren nach der Erstbeschreibung die Diagnose einer ZPM fast ausschließlich post mortem gestellt wurde, galt die Prognose als sehr schlecht. Je häufiger durch bildgebende Verfahren eine klinische Diagnose der Demyelinisierung intra vitam möglich wurde, desto mehr änderte sich auch die prognostische Einschätzung der Erkrankung, die mittlerweile in einer Vielzahl von Fällen als potenziell reversibel gilt und sogar als asymptomatische Form auftreten kann.

Hauptursache der ZPM/EPM sind eine schnelle Korrektur einer Hyponatriämie, andere abrupte Steigerungen der Osmolarität (z. B. bei ausgedehnten Verbrennungen) und Lebertransplantationen. Der genaue Pathomechanismus der Erkrankung bleibt allerdings weiter ungeklärt. Im Rahmen des mittlerweile häufigen Einsatzes der Kernspintomographie bei Schwerkranken und bewusstseinsgestörten Intensivpatienten wurde inzwischen eine Vielzahl von Ursachen mit der möglichen Entwicklung einer ZPM/EPM in Zusammenhang gebracht, wobei sich im Einzelfall sowohl die Frage erhebt, ob es sich bei nachzuweisenden Signalstörungen im Bereich des Hirnstamms oder der Basalganglien wirklich um osmotisch bedingte Demyelinisierungen handelt, als auch die Frage, ob die gefundene Kondition wirklich ursächlich oder nur koizident mit einer Demyelinisierung ist.

Um auch der möglichen extrapontinen Lokalisation und der vorwiegend osmotischen Verursachung Ausdruck zu verleihen, wird mittlerweile statt »ZPM« oder »EPM« auch der Begriff des **»osmotischen Demyelinisierungssyndroms«** verwendet. Die Erkrankung kann bei Hyponatriämien durch langsame Korrektur

weitgehend – aber nicht komplett – vermieden werden. Gesicherte Therapiestrategien existieren nicht; einzelne kasuistisch vorgeschlagene Therapiemaßnahmen wie z. B. eine Gabe von TRH, Glukokortikoiden, Immunglobulinen oder die Durchführung einer Plasmaseparation müssen kritisch gesehen werden.

#### ■ ■ ■ Epidemiologie

Die in jedem Lebensalter auftretende ZPM ist insgesamt eine seltene Erkrankung: in einer Serie von 3247 Autopsien bei nicht selektierten Fällen konnten 15 Fälle (0,5%) einer ZPM neuropathologisch nachgewiesen werden. In anderen Autopsieserien fanden sich Häufigkeiten zwischen 0,25% und 6%. Prädisponiert scheinen insbesondere Patienten mit Alkoholabusus, Mangelernährung und nach Lebertransplantation zu sein. Postmortale Untersuchungen von Alkoholikern zeigten bei 7% eine ZPM. Bei bis zu 10% der Lebertransplantationen tritt eine ZPM/EPM auf. Obwohl die Erkrankung in jedem Lebensalter, also selbst bei Kindern, beschrieben wurde, tritt sie am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf [4, 15].

#### ■ ■ ■ Ätiologie und Pathogenese

Klinisch wurde die Diagnose einer ZPM erstmals 1969 gestellt. In den ersten Übersichtsarbeiten wurden v. a. die bei den Patienten bestehenden schweren meist intensivmedizinisch behandelungsbedürftigen Erkrankungen als »ursächliche« Konstellation beschrieben. Bis in die Mitte der 1980er Jahre wurden v. a. »Alkoholismus« und »Elektrolytstörungen« als Ursachen angeschuldigt [27]. Mittlerweile werden diesbezüglich – auch aufgrund der höheren Diagnoserate der ZPM durch häufigeren Einsatz der MRT – eine Vielzahl von weiteren Krankheitskonstellationen und -konditionen genannt, unter denen sich insbesondere die Lebertransplantation als Risikofaktor herauskristallisierte.

#### Erkrankungen mit erhöhtem ZPM- und EPM-Risiko

- Alkoholismus (v. a. chronisch), besonders nach Delir
- Elektrolyt-/Osmolaritätsstörungen insbesondere Hyponatriämien nach Korrektur, Hypernatriämien; auch z. B. nach Hyperemesis gravidarum, Hitzschlag, Dysäquilibriumsyndrom, Diabetes mellitus mit Hyperosmolarität oder Ketoazidose
- Infektionen (v. a. bakterielle Pneumonie, Sepsis, Tuberkulose; viral: z. B. Mumps, Hepatitis)
- Maligne Tumoren (v. a. Lunge und Gastrointestinaltrakt)
- ZNS-Erkrankungen (zerebrovaskulär, entzündlich, Hirntumoren z. B. hypothalamisch und pineal, Schädelhirntrauma)
- Hypophysenchirurgie
- Lebererkrankungen (z. B. Zirrhose, chronische Hepatitis, M. Wilson, Lebertransplantation)



- Malnutrition, Kachexie, Anorexia nervosa
- Autoimmunerkrankungen, Kollagenosen (z. B. Sjögren-Syndrom, Lupus)
- Verbrennungen
- Sonstige: Amytrophe Lateralsklerose, Koagulopathien, Ornithincarbamoyltransferasedefizit, Pankreatitis (v. a. akut hämorrhagisch-nekrotisierend), Sichelzellanämie (Krise!), Nierenversagen (akut, chronisch)

Der Zusammenhang mit einer vorliegenden Hyponatriämie war zunächst 1962 erkannt worden, wobei mittlerweile nicht die Hyponatriämie als solche, sondern v. a. deren schnelle Korrektur als auslösend anzusehen ist. Mehr als die Hälfte der Fälle sind dieser Ursache zuzuschreiben [2, 11, 16].

#### Häufigste Ursachen einer Hyponatriämie

- SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion): z. B. bei Malignomen, akuten ZNS-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, endokrinen Erkrankungen (z. B. Myxödem), Leberzirrhose, Herzinsuffizienz
- Zerebrales Salzverlustsyndrom (CSWS)
- Iatrogen: z. B. Infusionsbehandlung, Medikamente (Diuretika, Zytostatika, Antidiabetika, Antidepressiva, Barbiturate, Antikonvulsiva, v. a. Carbamazepin und Oxcarbazepin)
- Polydipsie
- Lebererkrankungen, z. B. Zirrhose, M. Wilson
- Malnutrition, Kachexie
- Adrenokortikale Insuffizienz

Auch in entsprechenden Tierversuchen war eine Steigerung der Osmolarität ausschlaggebend für die Entwicklung demyelinisierender Läsionen [13]. Es ist zu vermuten, dass diese Steigerungen zu einer zellulären Dehydratation mit konsekutiver Schädigung der Myelinscheiden und Oligodendrozyten führen. Über einen Schaden der Gefäßendothelien sollen dann »melintoxische Substanzen« in den Interzellulärraum übertreten, was ebenfalls zur Demyelinisierung beitragen kann. Mikroskopisch findet man nicht entzündliche Entmarkungen mit weitgehendem Erhalt der Axone, die allerdings im Verlauf teilweise degenerieren können. Die lokalisorische Akzentuierung wird damit begründet, dass im Bereich des Pons die Oligodendrozyten besonders dicht konzentriert an vaskularisierten Arealen lokalisiert sind, was diese in besonderem Maße vulnerabel für eine Demyelinisierung mache. Eine Störung der Bluthirnschranke begünstigt das Auftreten der Demyelinisierungen (Norenberg 1983, Rojiani et al. 1994).

Obwohl inflammatorische Schädigungsmechanismen bei der ZPM nicht primär auftreten, gibt es Hinweise auf ihre Bedeutung im späteren Krankheitsprozess. In neueren experimentellen Arbeiten wurde die mögliche Bedeutung apoptotischer Vorgänge herausgestellt, wobei unklar bleibt ob diese kausal sind oder unspezifische Epiphänomene der Läsionen darstellen [7]. In einer Obduktionsserie war bei 50% ein isolierter Befall der Brücke, bei 20% ein isoliert extrapontiner Befall und bei 30% eine Kombination nachweisbar [9]. Vielfach wurde gerade bei Alkoholismus auf die pathoanatomische Verwandtschaft mit der Machiafava-Bignami-Krankheit hingewiesen. Der zur ZPM führende Schädigungsmechanismus bei Erkrankungen und Konstellationen, die nicht mit einer Osmolaritätsschwankung assoziiert sind, ist ebenfalls nicht ausreichend geklärt. Bei Lebertransplantationen, der dritthäufigsten Ursache einer ZPM, die dann insbesondere auch bei Kindern auftritt, wird ein Zusammenhang mit Komplikationen wie Sepsis, metabolischer, hypoxischer bzw. hepatischer Enzephalopathie vermutet. Einige Studien hatten die Verabreichung von Ciclosporin als Risikofaktor für die Entwicklung einer ZPM identifiziert [10]. Als weitere Erkrankungen gehen vor allem ausgedehnte Verbrennungen oder systemische »capillary leak syndrome« mit einem ZPM-Risiko einher [19].

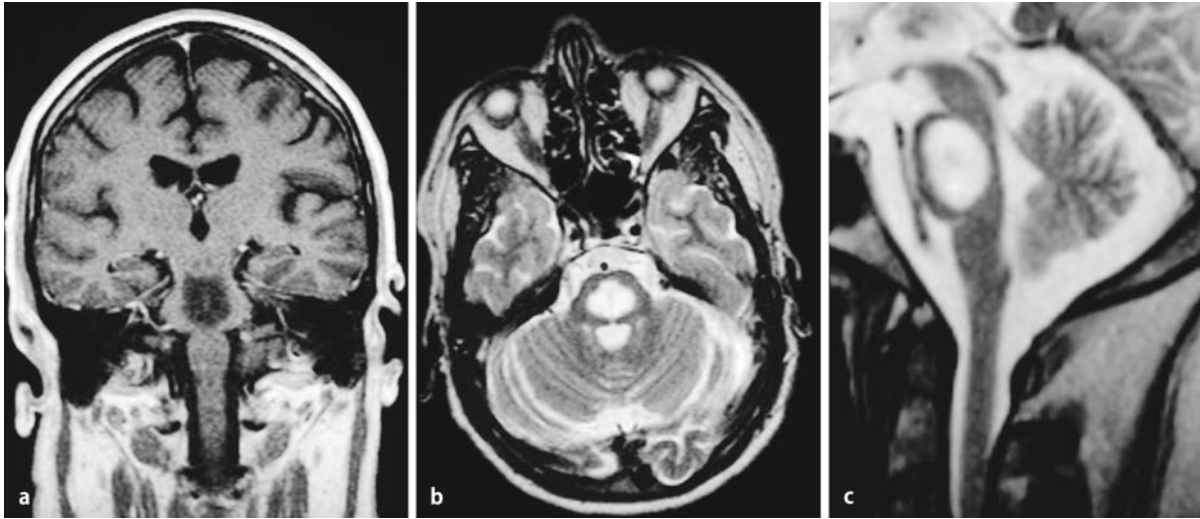
#### ■■■ Symptomatik

Waren in den ersten post mortem diagnostizierten Fällen zwangsläufig schwere klinische Symptome mit massivem Ausfall von Hirnstammfunktionen beobachtet worden, so ist die Symptomatik bei den mittlerweile mittels MRT diagnostizierten Fällen sehr variabel. Meist liegt eine der in der Übersicht genannten Risikobedingungen v. a. bei schneller Korrektur einer Hyponatriämie vor. Im Falle einer osmotischen Demyelinisierung treten die Symptome nach einer Latenz von 2–6 Tagen nach der (relativen) Erhöhung der Serumnatriumkonzentration auf.

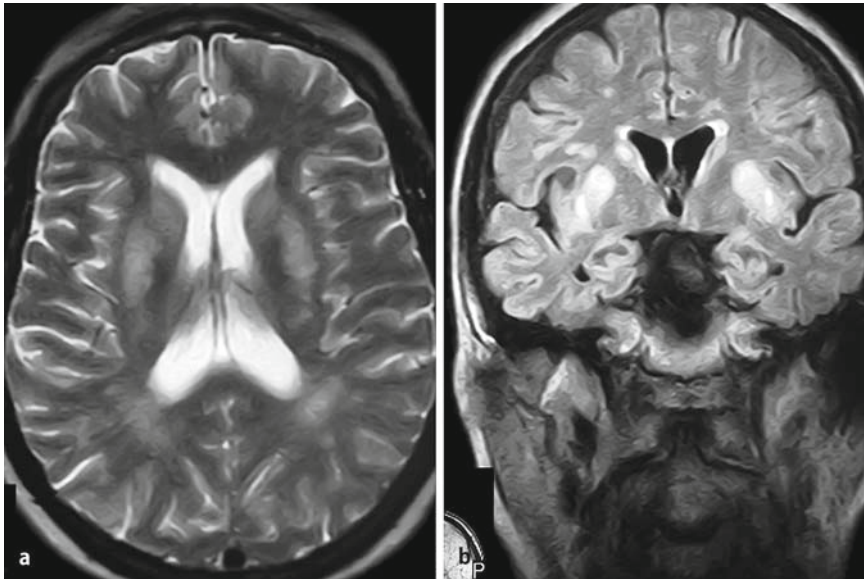
#### Klinische Symptome und Befunde bei ZPM und EPM

- Pontine Lokalisation (ZPM)
  - Antriebsstörungen, Bewusstseinsstörungen (Delir, Somnolenz bis Koma), Tetraparesen, Ataxie, Veränderungen der Muskeleigenreflexe (anfangs Abschwächung oder -verlust; dann Steigerung), Pyramidenbahnzeichen, Hirnstammfunktionsstörungen wie Dysarthrie und Ophthalmoplegie
- Extrapontine Lokalisation (EPM)
  - Antriebsstörungen, emotionale Störungen, Bewusstseinsstörungen, Ataxie, extrapyramidale Symptome (Hypo- und Akinese, Choreoathetose, Dystonie, Rigor, Tremor), Dysarthrie, Gangstörungen, Katatonie, Mutismus, Myoklonien, Myokymien





■ Abb. 39.9a-c. CPM 3 Wochen nach Symptombeginn in T1- und T2-gewichteten MRT-Aufnahmen nach klinisch weitestgehender Remission.



■ Abb. 39.10. MRT-Aufnahmen einer EPM in T2- und Flair-Sequenzen.

Je nach Lokalisation der pontinen Demyelinisierung (■ Abb. 39.9) treten unterschiedliche Grade von Bewusstseinsstörung bis hin zum tiefen Koma, Störungen v. a. der Funktion der okulomotorischen und kaudalen Hirnnerven – mit Okulomotorikstörungen, Dysarthrophonie und Dysphagie – Pyramidenbahnzeichen mit Hyperreflexie, unterschiedlich ausgeprägte (Tetra)paresen, aber auch ausschließlich psychiatrische Symptome (Delir, pathologisches Lachen und Weinen, akinetischer Mutismus und Stupor) auf [9]. In schweren Fällen waren »Locked-in-Syndrome« zu beobachten. Beim Befall extrapon-

tinier Regionen (■ Abb. 39.10) – meist der Stammganglien, des Thalamus oder Zerebellums – fanden sich v. a. extrapyramidale Symptome wie Rigor, Tremor, Hypo- und Akinese und Dystonie sowie ataktische Störungen [18, 26]. Selten wurden Krampfanfälle beobachtet.

#### ■■■ Diagnostik Bildgebung

Die diagnostische Methode der ersten Wahl ist die Kernspintomographie (MRT) wegen der gegenüber der Computertomo-

graphie (CT) deutlich höheren Sensitivität. Die CT zeigt die symmetrisch angeordneten ovalen pontinen Hypodensitäten meist erst im späteren Zeitverlauf und v. a. bei schwereren Erkrankungsfällen. In der MRT erscheinen die meist symmetrischen Demyelinisierungen typischerweise in der T1-Wichtung hypointens und in den T2-gewichteten Aufnahmen hyperintens (■ Abb. 39.9 und ■ Abb. 39.10). In frühen Phasen der Entwicklung einer ZPM/EPM kann die MRT-Bildgebung (noch) unauffällig sein, so dass in Zweifelsfällen mit ungeklärter Symptomatik erst eine Wiederholung der MRT zur korrekten Diagnose führt [5].

#### Wichtig

In allen Stadien der Erkrankung können deutliche Diskrepanzen zwischen dem Ausmaß der MRT-Läsionen und der klinischen Symptomatik auftreten.

In der Entwicklungsphase hinkt die bildliche Darstellung der Läsionen der Ausbildung von Symptomen hinterher, im Akutstadium sind deutliche MRT-Befunde oft mit (noch) relativ geringen neurologischen Auffälligkeiten verbunden (■ Abb. 39.9) und selbst nach Besserung einer ausgeprägten klinischen Symptomatik kann die Rückbildung der MRT-Befunde erst mit längerer Verzögerung eintreten oder gänzlich ausbleiben. Es gibt reversible und irreversible Anteile in der bildlichen Darstellung der ZPM-Läsionen, wobei früh auftretende Befunde als Zeichen eines Ödems eher reversibel sind als spätere, die offensichtlich irreversiblen Demyelinisierungen entsprechen.

Moderne PET-Untersuchungen mit <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglukose konnten in frühen Phasen der Entwicklung einer ZPM einen Hypermetabolismus und in späteren Phasen einen Hypometabolismus zeigen. Es kommt häufig zu einem KM-Enhancement (■ Abb. 39.9; [12, 14, 17, 20]).

#### Wichtig

Trotz symmetrischer Läsionstopographie sind die Befunde der MRT zwar im Einzelfall typisch, aber nicht spezifisch in der Diagnostik einer ZPM/EPM. Wichtige Differenzialdiagnosen sind entzündliche oder vaskuläre Demyelinisierungen beispielsweise bei M. Behcet, Vaskulitis, M. Binswanger oder Encephalomyelitis disseminata.

### Neurophysiologie

Durch Messung akustisch (AEP), somatosensibel (SEP) oder motorisch (MEP) evozierter Potenziale lassen sich passend zur Läsionstopographie Leitungsverzögerungen und Amplitudenminderungen nachweisen. Eine pontine Läsion kann auch mit einer uni- oder bilateral verlängerten R1-Antwort bei der Messung des Orbicularis-oculi-Reflexes nachgewiesen werden. Bei Begleiterkrankungen z. B. peripheren Neuropathien (z. B. bei

Alkoholismus oder einer »Critical-illness-Polyneuropathie«) kann die Interpretation der Befunde der SEP problematisch sein. In jedem Fall sind die Befunde nicht spezifisch für eine ZPM. Die Ergebnisse der Messungen der evozierten Potenziale korrelieren weder mit der maximalen Symptomausprägung noch mit der Prognose; sich bessernde neurophysiologische Befunde signalisieren meistens jedoch auch eine nachfolgende klinische Besserung [21].

#### ■ ■ ■ Prävention

Die wesentliche Strategie zur Verhinderung einer osmotischen Demyelinisierung ist eine behutsame kontrollierte Anhebung des Serumnatriumspiegels bei einer Hyponatriämie. Allerdings kann bei akuter Hyponatriämie mit zentralnervöser Symptomatik wie Hirnödemen, epileptischen Anfällen und Bewusstseinstörungen auf einen rasch einsetzenden Ausgleich der Natriumserumkonzentration nicht verzichtet werden. Bei asymptomatischen chronischen Hyponatriämien ist in der Regel eine langsame Normalisierung z. B. mit Flüssigkeitsrestriktion anzustreben.

In jedem Falle sollte die Korrektur des Natriumserumspiegels in den ersten 24 h um weniger als 8–10 mmol/l bzw. unter 0,5 mmol/l/h erfolgen. Allerdings kann bei einer behandlungsbedürftigen symptomatischen Hyponatriämie (z. B. mit Hirnödemen) in den ersten 3–4 Stunden eine stündliche Erhöhung um 1–2 mmol/l akzeptiert werden, da das Risiko von Schäden durch eine schwere Hyponatriämie (Sterblichkeit ca. 40%) als gewichtiger zu veranschlagen ist, als dasjenige der zu schnellen Korrektur. Allerdings sollte dann auch die Gesamterhöhung in 24 Stunden 8–10 mmol/l nicht überschreiten.

Sollte es im Verlauf der Korrektur zu abrupten deutlich höheren Natriumanstiegen gekommen sein, wird ein erneutes Absenken des Natriumserumspiegels auf die niedrigeren Ausgangswerte empfohlen, um dann erneut eine kontrollierte langsamere Anhebung zu versuchen [23]. Das Natriumdefizit lässt sich ebenso wie die Wirkung einer bestimmten Infusion auf den Natriumserumspiegel mittels folgender Formeln abschätzen.

#### Kalkulation des Natriumdefizits

Na-Defizit = (angestrebter Serumnatriumwert [mmol/l] – Ausgangswert des Serumnatriums [mmol/l]) × geschätztes Gesamtkörperwasser

wobei: geschätztes Gesamtkörperwasser = Körpergewicht × 0,5 [bei Frauen] bzw. × 0,6 [bei Männern]

**Beispiel:** Bei einer angestrebten Steigerung des Serumnatriumspiegels um 10 mmol/l (z. B. von 110 auf 120 mmol/l) bei einem 70 kg schweren Mann benötigt man 420 mmol ((120–110) × 0,6 × 70 = 420).



### Kalkulation der Steigerung des Serumnatriumspiegels mit 1 Liter einer vorgegebenen Infusionslösung

$$\text{Erhöhung des Serumnatriumspiegels [mmol/l]} = \frac{\text{Natriumgehalt der Infusionslösung [mmol/l]} - \text{Ausgangsserumnatrium [mmol/l]}}{\text{geschätztes Gesamtkörperwasser} + 1}$$

**Beispiel:** Die Gabe von 1 l 0,9%-iger NaCl-Lösung (enthält 154 mmol/l Na) bei einer 60 kg schweren Frau mit einem Serumnatrium von 110 mmol/l erhöht das Serumnatrium um 1,4 mmol/l auf 111,4 mmol/l.

$$\text{Rechnung: } \frac{(154-110)}{30+1} = \frac{44}{31} = 1,4$$

Nach dem Erreichen leicht hyponatriämischer Werte (ca. 125–130 mmol/l) sollte die Natriumzufuhr eingestellt werden. Da eine begleitende Hypokaliämie ebenfalls einen Risikofaktor für eine ZPM/EPM darstellt, sollte auch der Serumkaliumspiegel ausgeglichen werden.

#### Wichtig

Die Korrektur einer Hyponatriämie mit einem Anstieg des Serumnatriums um mehr als 0,5 mmol/l/h bzw. mehr als 12 mmol/l/24 h birgt das Risiko der Entwicklung einer ZPM/EPM und muss vermieden werden. Bei bedrohlichen symptomatischen Hyponatriämien sind anfängliche Korrekturraten von 1–2 mmol/l/h akzeptabel.

#### ■ ■ ■ Therapie

Es existiert keine hinreichend evidenzbasierte und wissenschaftlich begründete Therapie der ZPM. Bei den schwerkranken Patienten kommen die allgemeinen Prinzipien einer intensivmedizinischen Therapie zur Anwendung, wie eine ausreichende enterale oder parenterale Ernährung, Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushalts sowie der metabolischen Situation, als auch eine Embolie-, Pneumonie- und Dekubitusprophylaxe.

Anhand von Kasuistiken sind folgende spezifischen Therapiestrategien vorgeschlagen worden.

- Verabreichung von Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH)
  - In einigen Fallberichten wurde ein günstiger Verlauf einer TRH-Gabe zugeschrieben, die eingesetzten Dosierungen lagen bei 0,6 mg/24 h i.v. für 6 Wochen. Der myelinprotektive Wirkmechanismus bleibt aber spekulativ [6].
- Kortikosteroide (alleine oder in Kombination mit Plasmapherese)
  - Kortikosteroide zeigten sich im Tiermodell und Kasuistiken als günstig, wobei klinisch Dosierungen um

375 mg/24 h Methylprednisolon i.v. gegeben wurden [24].

- Plasmapherese
  - Bei einigen Patienten war eine Plasmapheresebehandlung von einem günstigen Verlauf begleitet; als Wirkmechanismus wird die Entfernung melintoxischer Substanzen unterstellt [3].
- Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg)
  - Ebenfalls als immunmodulatorische Behandlungsoption wurde die Verabreichung von Immunglobulinen (0,4 mg/kgKG für 5 Tage) beschrieben [8].
- Symptomatische Therapien wie Gabe z. B. von Methylphenidat und Dopaminergika
  - In Kasuistiken wurde bei parkinsonoiden Symptomen erfolgreich L-Dopa und bei psychiatrischen Symptomen Methylphenidat eingesetzt.

Vor allem die o. genannten Therapieansätze einer Plasmapherese und Immunglobulingabe können geradezu exemplarisch für die Problematik von aus Kasuistiken abgeleiteten Therapieempfehlungen bei der ZPM angesehen werden: bei wenigen Patienten wurden unter den jeweiligen Therapien eine gute Besserung beobachtet, die im Kontrast zum erwarteten schlechten Spontanverlauf als »unerwartet günstig« empfunden wurde. Legt man aber die von Menger u. Jörg [20] eindrücklich belegte Rate von etwa 70% günstiger Verläufe zugrunde (s. Prognose), so sind günstige Verläufe in Einzelfällen nicht zwingend auf das jeweilig angewandte experimentelle Therapieverfahren zurückzuführen.

#### Wichtig

Es existiert keine evidenzbasierte kausale Therapie der ZPM. Kasuistisch publizierte Therapieansätze zeigen nur bedingt plausible Ansätze und gehen unzutreffenderweise von einer zwingend schlechten Prognose der ZPM im Spontanverlauf aus.

#### ■ ■ ■ Prognose

Galt die Prognose v. a. in den Jahren der vorwiegend post mortem gestellten Diagnose naturgemäß als schlecht, so zeigte die zunehmende intravitale Diagnosestellung mittels MRT auch die Möglichkeit einer Vielzahl günstiger Verläufe. So fand sich in der Übersichtsarbeit von Menger u. Jörg [20] bei fast 70% der Betroffenen ein gutartiger Verlauf: lediglich 2 von 34 Patienten waren verstorben, 11 der 32 Überlebenden (34%) zeigten ein gutes, 11 (34%) ein passables und nur 10 (32%) ein schlechtes »outcome«. Bei den letzteren waren v. a. andere Alkoholfolgekrankheiten wie z. B. ein Korsakoff-Syndrom für die erhöhte Morbidität verantwortlich.

## Literatur

- Adams RD, Victor M, Mancall EL (1959) Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 81:154–172
- Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI (1987) Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study. *N Engl J Med* 317:1190–1195
- Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jüngling G, Brock H, Köstler G (1999) Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 353:1155
- Brown WD (2000) Osmotic demyelination disorders: Central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 13:691–697
- Brunner JE, Redmond JM, Hagggar AM (1990) Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 27:61–66
- Chemaly R, Halaby G, Mohasseb G, Medlej R, Tamraz J, El-Koussa S (1998) Extrapontine myelinolysis: Treatment with TRH. *Rev Neurol* 154:163–165
- DeLuca GC, Nagy Z, Esiri MM, Davey P (2002) Evidence for a role for apoptosis in central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol* 103:590–598.
- Finsterer J, Engelmayer E, Trnka E, Stiskal M (2000) Immunoglobulins are effective in pontine myelinolysis. *Clin Neuropharmacol* 23:110–113
- Gocht A, Colmant HJ (1987) Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 6:262–270
- Kabeer MH, Filio RS, Milgrom JL, Pescovitz MD, Leapman SP, Lumeng L, Jindal RM (1995) Central pontine myelinolysis following orthotopic liver transplantation: Association with cyclosporine toxicity. *Postgrad Med J* 71:239–241
- Karp BI, Laureno R (1993) Pontine and extrapontine myelinolysis a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore)* 72:359–373
- Kleinschmidt-De Masters BK, Anderson CA, Rubinstein D (1997) Asymptomatic pontine lesions found by magnetic resonance imaging: are they central pontine myelinolysis. *J Neurol Sci* 149: 27–35
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Rojiani AM, Filley CM (2006) Central and extrapontine Myelinolysis: Then .. and now. *J Neuropathol Exp Neurol* 65:1–11.
- Kumar SR, Mone AP, Gray LC, Troost BT (2000) Central pontine myelinolysis: Delayed changes on neuroimaging. *J Neuroimag* 10:169–172
- Lampl C, Kambiz Y (2002) Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 47:3–10.
- Laureno R, Karp BI (1997) Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 126:57–62
- Martin PJ, Young CA (1995) Central pontine myelinolysis: clinical and MRI correlates. *Postgrad Med J* 71:430–432
- Martin RJ (2004) Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (Suppl III):iii22–iii28.
- McKee AC, Winkelmann MD, Banker BQ (1988) Central pontine myelinolysis in severely burned patients: relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 38:1211–1217
- Menger H, Jörg J (1999) Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (N=44). *J Neurol* 246: 700–705
- Menger H, Mackowski J, Jörg J, Cramer BM (1998) Pontine und extrapontine Myelinolysen. Frühdiagnostischer und prognostischer Wert von zerebralem CT und MRT. *Nervenarzt* 69: 1083–1090
- Norenberg MD (1983) A hypothesis of osmotic endothelial injury: A pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 40:66–69
- Oya S, Tsutsumi K, Ueki K et al. (2001) Reinduction of hyponatraemia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology* 57:1931–1932.
- Rojiani AM, Pirenas JW, Cho ES (1994) Electrolyte induced demyelination in rats. 1. Role of the blood-brain barrier and edema. *Acta Neuropathol* 88:287–292
- Rojiani AM, Prineas JW, Cho ES (1987) Protective effect of steroids in electrolyte-induced demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 46: 495–504
- Sadeh M, Goldhammer Y (1993) Extrapontine syndrome responsive to dopaminergic treatment following recovery from central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 33: 48–50
- Wright DG, Laureno R, Victor M (1979) Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 102:361–385

## 39.6 Basalganglienerkrankungen in der Intensivmedizin

W. Fogel, W.H. Oertel



Basalganglienerkrankungen können auf zweierlei Arten intensivmedizinisch relevant werden: Zum einen können Komplikationen im Krankheitsverlauf selbst zu einer intensivmedizinischen Behandlungswürdigkeit führen. Zum andern können unwillkürliche Bewegungsstörungen den Verlauf anderer intensivmedizinisch behandlungsbedürftiger neurologischer oder internistischer Erkrankungen komplizieren.

### 39.6.1 Intensivmedizinische Komplikationen von Basalganglienerkrankungen

#### M. Parkinson

Die Parkinson-Krankheit (PK) ist eine langsam progrediente neurodegenerative Erkrankung. Sie kann zu intensivpflichtigen Komplikationen führen [19, 22]. Diese treten entweder im Rahmen der Grunderkrankung oder als Folge der medikamentösen Behandlung auf.



### Akute Komplikationen des M. Parkinson

- Krankheitsbedingt
  - Akinetische Krise
    - Unterdosierung dopaminerger Medikamente
    - Medikamentenentzug
    - Absorptionsstörungen und Resorptionsstörungen (Schluckstörungen, gastrointestinale Infekte, Operationen), Antibiotikabehandlung
- Therapiebedingt
  - Akinetische Krise (s. oben)
  - Malignes L-Dopa-Entzugssyndrom
  - Dopaminerge Psychose
  - »Off«-Phasen-Dystonie
  - Hyperkinetische Krise

### Akinetische Krise

#### ■■■ Symptomatik

Die akinetische Krise entwickelt sich gewöhnlich innerhalb von Tagen oder Wochen, kann aber gelegentlich auch innerhalb von 24 h entstehen. Die Patienten sind häufig nicht mehr in der Lage zu stehen und zu gehen. Manche Patienten sind vollständig immobilisiert. Die Sprache ist oft monoton und unverständlich. Die Extremitäten sind rigide und häufig in einer gebeugten Haltung fixiert. Zudem kann ein kontinuierlicher asymmetrischer Ruhetremor vorliegen. Aufgrund der reduzierten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme besteht die Gefahr der Dehydrierung. Gehäuft kommt es zum Auftreten von Harnwegsinfekten, tiefen Beinvenenthrombosen, Dekubitalulzera und Pneumonien. Eine Hyperthermie kann – wie bei einem malignen neuroleptischen Syndrom – ebenfalls nachweisbar sein. Phasen verminderter Beweglichkeit gehen oft mit einer Zunahme der bei der PK gehäuft auftretenden autonomen Störungen, beispielsweise einer vermehrten Schweißneigung, Tachykardie, Hypertonie und Tachypnoe einher (»Off«-Dysautonomie; [2, 9]).

#### ■■■ Diagnostik

Es sollten eine Sepsis, eine Pneumonie, ein Ileus, eine Appendizitis oder andere Auslöser einer akinetischen Krise ausgeschlossen werden.

#### ■■■ Therapie

Primär ist auf eine ausreichende Hydrierung mit kontrollierter Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Falls die akinetische Krise Folge eines L-Dopa-Entzugs ist, sollte bei leichter bis mittelschwerer Ausprägung die L-Dopa-Behandlung wieder aufgenommen werden (oral oder per Magensonde). Zu Beginn wird hierbei eine geringere Dosis als zuvor verabreicht und diese innerhalb von 1–2 Tagen auf die vorherige Dosis gesteigert. Falls die akinetische Krise die Folge einer Unterdosierung von **L-Dopa** ist, sollte die Dosierung täg-

lich um 100 mg gesteigert werden, bis ein ausreichender klinischer Effekt sichtbar wird. Bei Schluckschwierigkeiten oder (z. B. infolge einer Operation) gestörter gastrointestinaler Resorption, kann **Amantadin** (PK-Merz) bei akinetischen Krisen einer leichten bis mittelschweren Ausprägung angewendet werden [11]. Die tägliche Dosis beträgt in der Regel 600–1200 mg Amantadin/24 h i.v., d. h. 1–3–6 Infusionen mit jeweils 200 mg/500 ml. Wahrscheinlich wirkt Amantadin über einen NMDA-Rezeptor-antagonisierenden Effekt. Zusätzlich wird eine dopaminetische Komponente diskutiert. L-Dopa kann in Form von Duodopa über eine duodenale Sonde appliziert werden [17]. Es ist unklar, ob diese Applikationsart der oben genannten Behandlung mit gelöstem Standard L-Dopa per Magensonde überlegen ist. Entsprechende Studiendaten liegen hierzu nicht vor.

Als hochwirksame Alternative bietet sich **Apomorphin** entweder in Form einer subkutanen Bolusinjektion oder einer subkutanen Dauerinfusion an [5]. Die Dosierung der Bolusinjektion beträgt 2–5 mg, gelegentlich sind jedoch 8–10 mg erforderlich. Apomorphin wirkt normalerweise innerhalb von 10–15 min und hat eine Wirkdauer von bis zu 120 min. Für eine Dauerinfusion werden initial 1–2 mg/h subkutan infundiert. Diese Infusionsrate kann, falls notwendig, alle 12 h um (0,5–)1–2 mg/h erhöht werden, bis eine ausreichende Wirkung beobachtet wird. Mögliche Nebenwirkungen bestehen in Übelkeit, Erbrechen, orthostatischer Hypotonie und Bradykardie [21]. Die gleichzeitige Gabe von Domperidon verhindert möglicherweise das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Falls die Patienten bereits seit mehreren Jahren dopaminerge Medikamente einnehmen, ist die Gabe von Domperidon in der Regel nicht erforderlich. **Domperidon** sollte alle 6–8 h in einer Dosierung von 20–30 mg eingenommen werden. Die erste Einnahme sollte dabei einige Stunden, d. h. wenn möglich 6–12 h oder länger, vor der ersten Apomorphingabe erfolgen. Alternativ können oral 60 mg Domperidon 30–60 min vor der ersten Apomorphininjektion gegeben werden.

#### Management der akinetischen Krise

1. Allgemeinmaßnahmen
  - Regulation des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts und Kaloriensubstitution
  - Thromboseprophylaxe
  - Pneumonieprophylaxe
2. Intensivmedizinische Betreuung
3. Sicherstellung einer ausreichenden Dopaminsubstitution bzw. Antiparkinsontherapie
  - **Enteral**
    - Orale Gabe von L-Dopa (z. B. 4×100 mg/24 h; Steigerung um 100 mg/24 h, falls notwendig)
    - Lösliches L-Dopa per Magensonde (Dosierung wie oben)





- Intraduodenale Infusion (Duodopa)
- Ggf. Dopaminagonisten z. B. 5–10 mg Bromocriptin, 0,2–0,4 mg Lisurid, 0,25–1 mg Pergolid, 0,18–0,54 mg Pramipexol, 2–4 mg Ropinirol alle 4–6 h
- **Parenteral**
  - Amantadininfusionen (z. B. 1- bis 3-mal 200 mg in 500 ml/24 h; ggf. ausreichend bei leichter bis mittelschwerer Ausprägung und in Kombination mit oralem L-Dopa)
  - Subkutane Apomorphininfusionen (Vorbehandlung mit 3×20 mg Domperidon/24 h; Infusionsrate 2 mg/h über 12–24 h; Steigerung um 1–2 mg/h alle 12 h möglich)
  - L-Dopa Infusionen (5% Glukoselösung mit 125 mg L-Dopa/250 ml; je nach Wirkung ca. 1–2 mg L-Dopa/kgKG/h)

Mit dem »non-ergolinen« Dopaminagonisten Rotigotin/Neupro [26] ist eine transdermale Applikation in Pflasterform möglich. Eine Anwendung bei der Behandlung der akinetischen Krise ist denkbar, wurde allerdings bislang nicht untersucht.

### Malignes L-Dopa-Entzugssyndrom

Bei dem malignen L-Dopa-Entzugssyndrom handelt es sich um eine seltene Komplikation der L-Dopa-Therapie, wenn L-Dopa abrupt abgesetzt oder die Dosis rasch reduziert wird. Es tritt ebenfalls bei Patienten während so genannter »drug holidays« und selten bei gastrointestinalen Resorptionsstörungen auf.

#### ■■■ Symptomatik

Patienten mit einem malignen L-Dopa-Entzugssyndrom zeigen eine Verschlechterung der Bewegungsstörung innerhalb von 48 h nach dem Wechsel in der Medikation. Das klinische Bild kann dem einer akinetischen Krise oder eines malignen neuroleptischen Syndroms ähneln [7, 24]. Bei der Untersuchung findet sich zumeist eine Tachykardie, ein Hypertonus, eine Tachypnoe sowie eine ausgeprägte Hyperthermie und Veränderung der Bewusstseinslage. Hierbei stehen oft ein Verwirrtheitssyndrom, Halluzinationen oder eine Somnolenz im Vordergrund. Laborchemisch kann eine deutliche Erhöhung der Serumkreatininkinase nachzuweisen sein.

#### ■■■ Therapie

Patienten mit einer PK, die eine akute Verschlechterung der Beweglichkeit sowie Fieber und eine Tachykardie aufweisen, bedürfen einer intensivmedizinischen Therapie. Andere Ursachen für das Fieber und die Tachykardie (z. B. Infektion, Lungenembolie oder ein Myokardinfarkt) sollten ausgeschlossen werden. Primär sollte, wie auch bei Behandlung der akinetischen Krise für eine ausreichende Hydrierung gesorgt werden.

Die Patienten sollten subkutan mit Apomorphin oder über eine Magensonde mit L-Dopa behandelt werden. Amantadin ist nur schwach wirksam und sollte immer in Kombination mit L-Dopa oder Dopaminagonisten ergoline- oder »Non-ergoline«-Agonisten) gegeben werden. Die Patienten sollten dabei die gleiche Dosis an L-Dopa oder Dopaminagonisten einnehmen wie zuvor. Dantrolen ist bei einer deutlichen Erhöhung der Serumkreatininkinase empfohlen worden [30]. Allerdings liegen zur Wirksamkeit dieser Substanz keine Ergebnisse kontrollierter Studien vor und die Autoren bezweifeln den Sinn dieser Maßnahme zumal eine erhebliche Lebertoxizität die Dosis begrenzt.

### Management des malignen L-Dopa-Entzugssyndrom

Zusätzlich zu den in der vorherigen Übersicht aufgeführten Allgemeinmaßnahmen

1. Prophylaktische Gabe von Antibiotika
2. Dopaminsubstitution bzw. Antiparkinsontherapie (▶ vorherige Übersicht)
  - 200 mg Amantadin/500 ml alle 6 h i.v. + L-Dopa (z. B. 100–200 mg alle 2–4 h) oder Dopaminagonisten oral
  - Apomorphininfusionen (▶ vorherige Übersicht)
3. Ganzkörperkühlung, wenn Temperatur >40°C
4. Gabe von Dantrolen (umstritten; falls Serumkreatininkinase deutlich erhöht initial 2,5 mg/kgKG, dann 5–10 mg/kgKG i.v. über 24 h; alternativ 4–5 Bolusinjektionen/24 h)

### Dopaminerge Psychose

Mindestens 10–20% der Patienten mit einer PK entwickeln während einer Langzeitbehandlung mit dopaminergen Medikamenten (d. h. L-Dopa oder Dopaminagonisten) psychotische Symptome in Form von Verwirrung, Halluzinationen oder paranoiden Wahnvorstellungen. Diese Symptome sind normalerweise dosisabhängig und häufiger unter einer Therapie mit Dopaminagonisten als mit L-Dopa zu beobachten. Faktoren, die das Auftreten eines Verwirrtheitssyndroms oder einer Psychose begünstigen, sind eine vaskuläre Enzephalopathie und demenzielle Syndrome (z. B. auf dem Boden einer diffusen Lewy-Körperchen-Krankheit oder einer Demenz vom Alzheimerotyp).

#### ■■■ Symptomatik

Lebhafte (Alp)träume sind ein häufiges Frühsymptom von Patienten mit einer dopaminergen Psychose. Eine Dosisreduktion führt in der Regel zu einer Besserung dieser »Schlafstörung«. Einige Patienten entwickeln im weiteren Verlauf visuelle Verkennungen (»Pseudohalluzinationen«), von denen sich die Betroffenen noch distanzieren können. Später kann es dann zum Auftreten visueller Halluzinationen (mit verllorener Einsichts-

fähigkeit) sowie von paranoiden Wahnvorstellungen kommen. Die Patienten erscheinen agitiert und desorientiert. Oft sind eine Tachykardie, vermehrte Schwitzen und gelegentlich eine Hypertonie nachweisbar. Zudem können präexistente L-Dopa-assoziierte Dyskinesien verstärkt werden.

### ■■■ Therapie

Die Behandlung von Patienten mit einer dopaminergen Psychose beruht auf 3 Prinzipien.

1. Durchführung von Allgemeinmaßnahmen. Hierbei sollten insbesondere einer ausreichenden Hydrierung des Patienten, der Thromboseprophylaxe sowie der Behandlung von interkurrierenden Infektionen Beachtung geschenkt werden.
2. Reduktion der Antiparkinsonmedikation ist von hoher Bedeutung. Bei Patienten, die sowohl mit L-Dopa als auch mit Dopaminagonisten behandelt wurden, sollten letztere zuerst um zumindest 50% reduziert oder abgesetzt werden. Andere Medikamente wie z. B. Anticholinergika (einschließlich der trizyklischen Antidepressiva mit einer anticholinergen Wirkkomponente) oder Amantadin sollten ebenfalls allmählich ausgeschlichen werden. Hierbei sollte ein abruptes Absetzen vermieden werden, da dieses ein Entzugssyndrom auslösen und die Verwirrung verschlechtern kann. Die L-Dopa-Dosis sollte abschließend dann soweit vertretbar ebenfalls reduziert werden.
3. Drittens können Neuroleptika gegeben werden.

**Clozapin** (Leponex) ist ein atypisches Neuroleptikum, das mit der geringsten Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung der motorischen Symptome führt [8, 23]. Es hat eine hohe Affinität zu den D<sub>4</sub>-Dopaminrezeptoren, die sich in den Projektionsgebieten des mesokortikolimbischen Systems befinden, aber eine geringere Affinität zu den D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptoren als die klassischen Neuroleptika. Die Wirksamkeit von Clozapin bei der Behandlung der dopaminergen Psychose ist gut dokumentiert. Die meisten Patienten benötigen nur eine geringe Dosis (6,25–25 mg/24 h). Patienten mit einer schweren Psychose sollten hingegen initial 25–50 mg/24 h (in 2–3 Einzeldosen) und im Verlauf bis maximal 100 mg/24 h einnehmen. Da Clozapin mit dem Auftreten einer Leukopenie oder Agranulozytose (ca. 1%) assoziiert sein kann, sind für einen Zeitraum von 18 Wochen wöchentliche und anschließend monatliche Kontrollen des Blutbilds notwendig. Die Kombination von Clozapin und Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam) ist zu vermeiden, da es zu einer ausgeprägten Atemdepression kommen kann.

Das atypische Neuroleptikum **Olanzapin** (Zyprexa; [29]) stellt insofern keine Alternative zu Clozapin dar, da – wie auch bei **Zotepin** (Nipolept; [1]) oder dem atypischen Neuroleptikum **Risperidon** (Risperdal) – nicht selten bei PK-Patienten eine Verstärkung der akinetisch-rigiden Symptomatik mit Beginn der Therapie oder auch nach mehreren Wochen beobachtet wur-

de [6, 23]. Neuere Studien konnten für das atypische Neuroleptikum **Quetiapin** (Seroquel) eine gute Wirksamkeit bezüglich Psychosen bei Parkinsonpatienten ohne relevante Verschlechterung der motorischen Symptome zeigen [3, 10, 12, 14, 15]. Begonnen wird mit einer Dosis von 12,5 mg/24 h, die bei Bedarf auf 3×25 mg bis maximal 250 mg/24 h gesteigert werden kann. Eine Zulassung zur Behandlung der medikamenteninduzierten Psychose besteht allerdings weiterhin nur für Clozapin.

Die **klassischen Neuroleptika** (z. B. Haloperidol/Haldol 3–10 mg/24 h) können eine Verschlechterung der motorischen Symptome sowie eine für Tage anhaltend abgeschwächte Wirksamkeit der dopaminergen Medikamente bewirken. Die Gabe dieser Medikamente sollte daher auf anderweitig therapierefraktäre Psychosen beschränkt werden.

Der **Serotoninantagonist Ondansetron** (Zofran) kann ebenfalls zur Behandlung einer dopaminergen Psychose eingesetzt werden [31]. Da ein positiver Effekt aber nicht immer zu verzeichnen ist oder häufig nach einiger Zeit wieder nachlässt, sollte die Anwendung von Ondansetron nur in clozapinresistenten Fällen in Betracht gezogen werden [5].

### Management der dopaminergen Psychose

1. Allgemeinmaßnahmen
  - Regulation des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts
  - Thromboseprophylaxe (bei immobilisierten Patienten)
  - Gabe von Breitbandantibiotika (bei febrilen Patienten)
2. Reduktion der Antiparkinsonmedikamente
  - Ausschleichen von Amantadin, MAO-B-Hemmern und/oder Anticholinergika
  - Zumindest 50%ige Reduktion bzw. Absetzen der Dopaminagonisten
  - Reduktion von L-Dopa auf die minimal effektive Dosis
3. Gabe von Antipsychotika
  - Quetiapin (Seroquel) initial 25 mg und Steigerung bis maximal 250 mg/24 h
  - Clozapin: bei leichter Ausprägung initial 12,5 mg abends; in schweren Fällen Steigerung bis auf 100 mg/24 h; wöchentliche Blutbildkontrollen
  - Gabe klassischer Neuroleptika (z. B. Haloperidol 3–10 mg/24 h; nur in therapierefraktären Fällen)

### Hyperkinetische Krisen

Hyperkinesen sind v. a. bei jüngeren Parkinsonpatienten eine relativ häufige Therapiekomplication insbesondere bei langjähriger hochdosierter Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten. Sie treten entweder als »Peak-dose«-Hyperkinesen oder

als biphasische Hyperkinesen auf. Nur in seltensten Fällen führen Hyperkinesen wenn sie mit ausgeprägten vegetativen Symptomen oder Dyspnoe verbunden sind zu einer intensivmedizinischen Behandlungsbedürftigkeit.

### ■■■ Symptomatik

Ausgeprägte Hyperkinesen äußern sich in bizarren Rumpf- und Extremitätenhaltungen und können von dysautonomen Symptomen mit Tachykardie, Schwitzen und Atemstörungen begleitet sein.

### ■■■ Therapie

Oberstes Therapiekonzept ist neben allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen die vorsichtige Reduktion der dopaminergen Medikation. Die Gefahr eines L-Dopa-Entzugssyndroms ist bei abgestimmter L-Dopa-Reduktion sehr gering.

In Einzelfällen ist die Applikation von klassischen Neuroleptika – wenn auch sehr vorsichtig – indiziert, um die hyperkinetische Phase zu durchbrechen. Der Einsatz von Clozapin (Leponex) kann möglicherweise langfristig zu einer Reduktion der Hyperkinesen führen [4]. Der Einsatz traditioneller Neuroleptika ist wegen der Gefahr einer akinetischen Krise obsolet. Bei rezidivierenden hyperkinetischen Krisen sollten stereotaktische Verfahren (Stimulation von Globus pallidum bzw. Nucleus subthalamicus) in Betracht gezogen werden.

### Multisystematrophie (MSA)

Die klinische Symptomatik der Multisystematrophien beinhaltet neben den Parkinsonsymptomen Rigor, Akinese/Bradykinese regelmäßig auch autonome Störungen wie Orthostaseintoleranz mit Synkopen, Inkontinenz, Impotenz und Störung der Vasomotorenregulation. Darüber hinaus kommt es häufig zu Stridor infolge Parese der Mm. cricoarytenoides. Akutes respiratorisches Versagen aufgrund dieser Atemwegsobstruktion ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit MSA. Einzige mögliche akutherapeutische Maßnahme ist hierbei die Tracheotomie, die aufgrund der schlechten Krankheitsprognose aber nur mit äußerster Zurückhaltung indiziert werden sollte.

### Idiopathische Torsionsdystonie

Die idiopathische Torsionsdystonie ist eine autosomal dominante Erkrankung die durch eine Mutation des DYT1-Gens auf dem Chromosom 9 ausgelöst wird [20]. Die Erkrankung ist langsam progredient mit Beginn in der Kindheit, initial meist mit Extremitätendystonie, später auch mit Rumpfdystonie und laryngealer Dystonie verbunden. Störungen der Atmung können durch die Kombination von axialer/zervikaler Dystonie und ausgeprägten Schluckstörungen verursacht werden. Dies kann in Einzelfällen zur Beatmungspflichtigkeit führen.

Therapeutisch kommen sowohl lokale Injektionen mit Botulinumtoxin als auch hochdosierte Gaben von Anticholinergika und atypischen Neuroleptika, wie Tetrabenazin (Nitoman) oder Pimozid (Orap), in Frage. Akut kann auch die Gabe von

Benzodiazepinen (z. B. Clonazepam/Rivotril) hilfreich sein, diese sollte allerdings wegen des Suchtpotenzials zeitlich begrenzt bleiben. Bei Nichtausreichen der medikamentösen Therapie sind stereotaktische Verfahren (Pallidumstimulation, Pallidotomie oder Thalamotomie) möglich.

### Notfälle im Rahmen der tiefen Hirnstimulation

In den letzten Jahren werden zunehmend Patienten mit fortgeschrittenen Parkinsonsyndromen, Tremorpatienten und Patienten mit generalisierten Dystonien mittels tiefer Hirnstimulation (THS) behandelt. Hierdurch können sowohl die Parkinsonkardinalsymptome als auch phasische und tonische Dystonien hoch effizient behandelt werden. Notfallsituationen können entstehen, wenn die Stimulatoren aufgrund technischer Defekte (z. B. Kabelbruch) oder durch Batterieerschöpfung ausfallen. Hierdurch kommt es zu einem plötzlichen Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik. Akinetische Krisen bei Parkinsonpatienten sind hierbei relativ selten, da die meisten Patienten neben der THS weiterhin mit einer reduzierten dopaminergen Medikation behandelt werden, die eine ausreichende Beweglichkeit aufrecht erhält.

Entscheidend ist zum einen die rasche Diagnosestellung mit anschließendem zügigem Batteriewechsel oder Beseitigung des technischen Defekts. Zum anderen muss die Symptomatik entsprechend der weiter oben angeführten Therapieempfehlungen behandelt werden. Dies bedeutet: dopaminerge Therapie bei Parkinsonsyndrom und Benzodiazepine (z. B. Clonazepam/Rivotril) bei generalisierten Dystonien.

### 39.6.2 Unwillkürliche Bewegungsstörungen im Rahmen anderer intensivpflichtiger Erkrankungen

Eine Vielzahl intensivpflichtiger neurologischer und internistischer Erkrankungen wird durch das Auftreten unwillkürlicher Bewegungsstörungen kompliziert. Diese Erkrankungen beinhalten systemische oder ZNS-Infektionen, Intoxikationen, metabolische Störungen, ZNS-Trauma, zerebrale Ischämien und Hypoxien. Die häufigsten motorischen und extrapyramidal-motorischen Symptome sind Myoklonien, Tremor, Asterixis, choreatische Bewegungsstörungen, Dystonien und seltener auch ein symptomatisches Parkinsonsyndrom.

### Myoklonien

Myoklonien sind als kurze, zentral ausgelöste Muskelkontraktionen bzw. Inhibition von Muskelkontraktionen (Negativmyoklonus oder Asterixis) definiert. Sie entstehen entweder kortikal, subkortikal, retikulär oder spinal (► Kap. 39.3). Sie können je nach Entstehungsort entweder fokal, segmental, multifokal oder generalisiert auftreten. Im Rahmen intensivmedizinisch relevanter Erkrankungen treten generalisierte oder multifokale Myoklonien mit kortikalem bzw. subkortikalem Ursprung am

häufigsten auf. Verschiedene intensivmedizinisch relevante Erkrankungen führen zum Auftreten von Myoklonien.

#### Myoklonien bei intensivpflichtigen Erkrankungen

- Posthypoxischer Aktions- oder Reflexmyoklonus
- Metabolische Erkrankungen
  - Hyponatriämie
  - Hypo- oder Hyperglykämie
  - Leber- oder Nierenversagen
- Intoxikationen
  - Lithium
  - Antikonvulsiva
  - Trizyklische Antidepressiva
  - Antibiotika
- Infektionskrankheiten
  - Virusenzephalitiden
  - Septische Enzephalopathie
  - Creutzfeld-Jakob-Erkrankung
  - Aids-Demenz-Komplex
- ZNS-Trauma
  - Hirnkontusion
  - Elektrotrauma
  - Hitzschlag

Am häufigsten ist der sog. postanoxische Aktionsmyoklonus oder stimulussensitive Myoklonus (Lance-Adams-Syndrom), der im allgemeinen eine schlechte Prognose nach generalisierter Hypoxie anzeigt [28], auch wenn es vereinzelte Fallberichte mit guten Outcomes und Erholung gibt. Der postanoxische Myoklonus spricht auf Therapie mit Valproat (Orfiril i.v. 600–900 mg als Bolus und 900–1800 mg über 12–24 h), Clonazepam (Rivotril 1–2 mg als Bolus und 4–8 mg über 24 h) und Piracetam (Nootrop 3–12 g/24 h) an [18].

Andere Erkrankungen, die zu generalisierten oder multifokalen Myoklonien führen sind die septische Enzephalopathie, Virusenzephalitiden (z. B. SSPE), Creutzfeld-Jakob-Erkrankung sowie metabolische Enzephalopathien und Intoxikationen. Die Asterixis ist eine Sonderform der Myoklonien, oft auch als Negativmyoklonus bezeichnet. Sie äußert sich in oftmals rhythmischen Extremitätenbewegungen, die auch als »flapping-tremor« bezeichnet werden. Ursache ist meist eine metabolische (hepatische oder renale) Enzephalopathie aber auch Intoxikationen (z. B. mit Antiepileptika) oder die septische Enzephalopathie kommen als Ursache in Betracht.

### Tremor

Tremor ist als eine rhythmische Bewegung von Extremitäten, Kopf oder auch der Rumpfmuskulatur definiert. Die Einteilung erfolgt entweder nach Auslösemodalität (Ruhetremor, Haltetremor oder kinetischer Tremor) oder nach Ätiologie (verstärkter

physiologischer Tremor, essenzieller Tremor, Parkinsontremor oder zerebellärer Tremor).

Der verstärkte physiologische Tremor ist ein häufiges Symptom von Intoxikationen (z. B. Lithium), Entzugssyndromen (z. B. Alkoholentzug) oder einer thyreotoxischen Krise. Selten tritt er auch im Rahmen peripher neurologischer Erkrankungen wie der Intensivpolyneuropathie und dem Guillain-Barré-Syndrom auf [13].

Kinetische Tremores kommen im Rahmen entzündlicher (z. B. Toxoplasmose, Encephalomyelitis disseminata) oder vasculärer Thalamus-, Mittelhirn-, oder Kleinhirnläsionen vor. Tremor ist meist ein transientes Symptom und sistiert häufig nach Behandlung der Grunderkrankung bzw. Abklingen der Intoxikation. Selten ist eine symptomatische Therapie mit  $\beta$ -Blockern (bei verstärktem physiologischen Tremor und anderen Haltetremorformen) notwendig.

### Hyperkinetische Bewegungsstörungen (Chorea, Ballismus)

Die choreatische Bewegungsstörung ist durch kurzdauernde, plötzlich einschießende Muskelbewegungen, die den ganzen Körper betreffen können, charakterisiert. Bei leichter Ausprägung können die Hyperkinesen in Verlegenheitsbewegungen eingebaut werden. Bei ausgeprägter Symptomatik kommt es zu teilweise bizarren Körperhaltungen und zu Erschöpfungssyndromen aufgrund der dauernden Muskelaktivität.

Symptomatische Choreaformen kommen im Rahmen des rheumatischen Fiebers bei Kindern und Jugendlichen (Chorea minor) mit guter Spontanremission aber erhöhter Rezidivneigung vor. Andere symptomatische Formen sind im Rahmen einer zerebralen Toxoplasmose bei Aids-Patienten beschrieben [16]. Chorea und Hemiballismus kommen außerdem, wenn auch selten, im Rahmen von Basalganglieninsulten (z. B. Hemiballismus im Rahmen eines Nucleus-subthalamicus-Insults) vor. Hierbei sind die Bewegungsstörungen zumeist spontan reversibel.

Selten ist eine symptomatische Behandlung z. B. mit dem Dopaminantagonisten Tiaprid (Tiapridex 3×1 bis 3×2 Tbl./24 h), Benzodiazepinen (Rivotril 1–4 mg/24 h) oder klassischen Neuroleptika (Haldol 2–8 mg/24 h, Orap 2–12 mg/24 h) notwendig.

### Symptomatisches Parkinsonsyndrom

Ein symptomatisches Parkinsonsyndrom im Rahmen intensivpflichtiger Erkrankungen ist eine Rarität. Es wird ebenfalls im Rahmen von zerebralen Toxoplasmosen bei Aids-Patienten [16], selten auch als Komplikation einer multifokalen Leukenzephalopathie [25], beschrieben. Auch als Akutkomplikation, aber mehr noch als Folge einer pontinen oder extrapontinen Myelinolyse wurden symptomatische Parkinsonsyndrome beschrieben [27]. Behandelt wird die Grundkrankheit, symptomatisch können L-Dopa, Amantadin oder Dopaminagonisten wie bei der PK versucht werden.

## Dystonie

Die Dystonie ist eine Bewegungsstörung charakterisiert durch unwillkürliche, anhaltende Muskelkontraktionen die zu abnormen Bewegungen oder Gelenk- und Extremitätenstellungen führen. Symptomatische Dystonieformen kommen als Komplikation bei Behandlung mit Neuroleptika oder verwandten Substanzen (z. B. Metoclopramid) als sog. Frühdyskinesien vor und stellen keine intensivmedizinische Komplikation dar. Diese Form der Dystonie spricht sehr gut auf Gabe von Anticholinergika, z. B. Biperiden (Akineton 1 Amp. i.v) an. Andere symptomatische Dystonien kommen im Rahmen der zerebralen Toxoplasmose bei Aids-Patienten [16] sowie bei Basalganglienschämien und -blutungen vor. Bei im Allgemeinen guter Spontanremissionsrate ist nur selten eine symptomatische Therapie mit Anticholinergika oder Neuroleptika notwendig.

## Literatur

- Arnold G, Trenkwalder C, Schwarz J, Oertel WH (1994) Zotepine reversibly induces akinesia and rigidity in Parkinson's disease patients with resting tremor or drug-induced psychosis. *Mov Disord* 9: 238-40.
- Baratti M, Calzetti S (1984) Fluctuation of arterial blood pressure during end-of-dose akinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1241-3.
- Brandstädter D, Wächter T, Ulm G, Oertel WH (2002) Treatment of drug-induced psychosis with Quetiapine and clozapine in Parkinson's disease [Letter]. *Neurology* 58: 160-161.
- Durif F, Vidailhet M, Assal F, Roche C, Bonnet AM, Agid Y (1997) Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 48: 658-62.
- Eichhorn TE, Brunt E, Oertel WH (1996) Ondansetron treatment of L-dopa-induced psychosis. *Neurology* 47: 1608-9.
- Factor SA, Molho ES, Friedman JH (2002) Risperidone and Parkinson's disease. *Mov Disord* 17: 221-2.
- Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG (1985) A neuroleptic malignant syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA* 254: 2792-5.
- Friedman JH, Lannon MC (1989) Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 39: 1219-21.
- Goetz CG, Lutge W, Tanner CM (1986) Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 36: 73-5.
- Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, et al. (2004) Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19: 29-35.
- Kornhuber J, Weller M, Riederer P (1993) Glutamate receptor antagonists for neuroleptic malignant syndrome and akinesic hyperthermic parkinsonian crisis. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 6: 63-72.
- Mancini F, Tassorelli C, Martignoni E, et al. (2004) Long-term evaluation of the effect of quetiapine on hallucinations, delusions and motor function in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 27: 33-7.
- Manyam BV. Uncommon forms of tremor. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, 1997:387-403.
- Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. (2002) Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 23 Suppl 2: S89-90.
- Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. (2004) Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 27: 153-6.
- Nath A, Hobson DE, Russell A (1993) Movement Disorders with cerebral Toxoplasmosis and AIDS. *Mov.Disord.* 8: 107-112.
- Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM (2001) Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease—long-term experience. *Acta Neurol Scand* 104: 343-8.
- Obeso JA, Artieda J, Quinn N, et al. (1988) Piracetam in the treatment of different types of myoclonus. *Clin Neuropharmacol* 11: 529-36.
- Oertel W, Fahn S. Parkinsonism. In: Brandt T, H.C. D, Caplan LR, C. K, Dichgans J, eds. *Neurological disorders: course and treatment*. San Diego: Academic Press, 2003:1021-1079.
- Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al. (1997) The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 17: 40-8.
- Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Benke T, Gasser T, Oertel W (1989) Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* 1: 1084-5.
- Poewe WH, Oertel W. Parkinson's disease. In: Hacke W, ed. *Neuro Critical Care*. Berlin: Springer Verlag, 1994:883-887.
- Pollak P (2002) [Psychic disorders]. *Rev Neurol (Paris)* 158 Spec no 1: S125-31.
- Sechi GP, Tanda F, Mutani R (1984) Fatal hyperpyrexia after withdrawal of levodopa. *Neurology* 34: 249-51.
- Singer C, Berger JR, Bowen BC, Bruce JH, Weiner WJ (1993) Akinetic-rigid syndrome in a 13-year-old girl with HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mov.Disord.* 8: 113-116.
- The Parkinson Study Group (2003) A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 60: 1721-8.
- Tinker R, Anderson MG, Anand P, Kermod A, Harding AE (1990) Pontine myelinolysis presenting with acute parkinsonism as a sequel of corrected hyponatraemia [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 87-8.
- Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW (1994) Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 35: 239-43.
- Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL (1996) Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 47: 1085-7.
- Yamawaki Y, Ogawa N (1992) Successful treatment of levodopa-induced neuroleptic malignant syndrome (NMS) and disseminated intravascular coagulation (DIC) in a patient with Parkinson's disease. *Intern Med* 31: 1298-302.
- Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E (1995) Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist. *Neurology* 45: 1305-8.



## 39.7 Neuroendokrinologie

M. Bettendorf



Kritische Erkrankungen gehen mit einer Vielzahl von metabolischen und endokrinen Veränderungen einher und führen unabhängig von der Ätiologie zu einer akuten Stressreaktion. Die Persistenz der kritischen Erkrankung bedingt dann eine prolongierte, neuroendokrine Stressreaktion. Die akute Phase lebensbedrohlicher Erkrankungen, in den ersten Stunden bis Tagen, ist durch eine Aktivierung der Hypophysenvorderlappenfunktion gekennzeichnet, während die chronischen Phase der prolongierten, kritischen Erkrankung durch eine verminderte Sekretion der Hormone des Hypophysenvorderlappens charakterisiert ist.

Die akute Stressreaktion wird als Adaptationsmechanismus des Organismus angesehen, um die Vitalfunktionen der Organsysteme aufrecht zu erhalten, den Energieverbrauch zu senken und die Bereitstellung von Substraten zur Energiegewinnung zu ermöglichen.

Im Gegensatz dazu ist die Suppression der Hormonausschüttung in der chronischen Phase als neuroendokrine Dysfunktion in Folge der kritischen Erkrankung anzusehen, die zu einer Veränderung des Intermediärstoffwechsels mit Hemmung der Lipolyse und Zunahme des Proteinkatabolismus führt [8, 9].

Während die Hormonsubstitution im Rahmen von Endokrinopathien eine etablierte Behandlung darstellt, wird die pharmakologische Applikation von Hormonen bei kritischen Erkrankungen bisher meist als theoretischer und experimenteller Ansatz angesehen. Randomisierte Therapiestudien weisen hingegen einen günstigen Therapieeffekt bei bestimmten Intensivpatienten nach [2, 10].

### 39.7.1 Hypothalamisch-hypophysäre Hormonachsen

Die Konzentration von Wachstumshormon (WH) im Plasma ist in der akuten Phase der kritischen Erkrankung erhöht (■ Tab. 39.12). Gleichzeitig sind die WH-abhängigen Faktoren IGF-I (Insulin-like growth factor I), dessen Bindungsprotein IGFBP 3 und das Bindungsprotein des Wachstumshormons, das der extrazellulären Domäne des Wachstumshormonrezeptors entspricht, vermindert. Diese Konstellation entspricht der einer erworbenen Wachstumshormonresistenz und ist vergleichbar mit der in einem Hungerzustand. Proinflammatorische Zytokine wie TNF $\alpha$ , IL-1 und IL-6 tragen zu diesen Veränderungen der somatotrophen Achse bei. Im weiteren Verlauf der schweren Erkrankung fällt die Konzentration des Wachstumshormons ab und es entsteht das Bild eines relativen Wachstumshormonmangels, der bei Männern stärker ausgeprägt ist

■ Tab. 39.12. Hormonelle Veränderungen in der akuten und in der chronischen Phase kritischer Erkrankungen

| Hormone                            | Akute Phase | Chronische Phase |
|------------------------------------|-------------|------------------|
| <b>Somatotrophe Achse</b>          |             |                  |
| Wachstumshormon (WH)               | ↑           | ↓                |
| WH-Bindungsprotein                 | ↓           | ↑                |
| Insulin-like growth factor (IGF) I | ↓           | ↓↓               |
| IGFBP 1 (Bindungsprotein)          | ↑↑          | ↑                |
| IGFBP 2                            | ↑           | ↑↑               |
| IGFBP 3                            | ↓           | ↓↓               |
| IGFBP 5                            | –           | ↓                |
| IGFBP 6                            | ↑           | ↑↑               |
| <b>Thyreotrophe Achse</b>          |             |                  |
| TSH                                | ↑ = ↓       | ↓                |
| Thyroxin (T4)                      | = ↓         | ↓                |
| Trijodthyronin (T3)                | ↓           | ↓↓               |
| Reverse T3 (rT3)                   | ↑           | ↑ =              |
| <b>Gonadotrophe Achse</b>          |             |                  |
| Luteinisierendes Hormon (LH)       | ↑ =         | ↓                |
| Testosteron                        | ↓           | ↓↓               |
| <b>Adrenokortikotrophe Achse</b>   |             |                  |
| ACTH                               | ↑           | ↓                |
| Cortisol                           | ↑↑          | ↑ = ↓            |
| <b>Laktotrophe Achse</b>           |             |                  |
| Prolaktin                          | ↑           | ↓                |

als bei Frauen. Ein therapeutischer Nutzen von biosynthetischem Wachstumshormon konnte aber in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden [7].

Im Rahmen primär nicht thyreoidaler schwerer Erkrankungen, nach Operationen und während des Fastens treten Veränderungen der Schilddrüsenfunktion auf, die als »euthyroid sick syndrome (ESS)« und als »nonthyroidal illness syndrome (NTIS)« bezeichnet werden. Diesen Syndromen liegen komplexe Störungen der hypothalamischen-hypophysären-thyreoidalen Achse zu Grunde. Außerdem kann die Bindung der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) an die Transportproteine in der Blutzirkulation beeinträchti-

gt sein und die zelluläre Hormonaufnahme herabgesetzt sein. Der periphere Metabolismus der Schilddrüsenhormone, der die für den Organismus so wichtige Konversion des T4 in das stoffwechselaktivere T3 sicherstellt, ist erheblich beeinträchtigt.

In der akuten Phase der kritischen Erkrankung ist die Konzentration von T3 im Plasma erniedrigt. Das Ausmaß dieser Reduktion von T3 korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Die verminderte Konversion von T4 zu T3 durch die Inhibierung der 5'-Dejodase kann von einem Anstieg des T4, des stoffwechselinaktiven reversen T3 (rT3) und des TSH begleitet sein.

Die chronische Phase der Erkrankung ist dann durch eine Suppression der zentralen Releasinghormon- (TRH-) und TSH-Ausschüttung und einem konsekutiven Abfall von T4 und T3 gekennzeichnet. Diese Veränderungen entsprechen denen, die bei der zentralen Hypothyreose beobachtet werden. Ein Anstieg des TSH im Verlauf markiert den Beginn der Erholung. Sowohl exogene Faktoren, wie z. B. Dopamin, als auch endogene Mediatoren beeinflussen bei Intensivpatienten die Schilddrüsenfunktion. Die klinische Bedeutung der erhobenen Befunde ist nicht vollständig erklärt. Experimentelle Untersuchungen weisen jedoch auf eine hypothyreote Stoffwechsellaage hin.

Therapeutische Konsequenzen werden klinisch sehr unterschiedlich beurteilt und nicht einheitlich gehandhabt. Das ESS wird als protektiver Mechanismus des Organismus interpretiert, um dem Katabolismus in der kritischen Phase einer Erkrankung entgegenzuwirken. Im Gegensatz dazu wird das NTIS als hypothyreote Störung verstanden, die den Krankheitsverlauf beeinträchtigt und die durch die Substitution mit T3 günstig beeinflusst werden kann [2, 3].

Die akute Stressreaktion ist auch durch eine Stimulation der hypothalamisch (corticotropes Releasinghormon, CRH)-hypophysären (adrenocorticotropes Hormon, ACTH)-adrenergen Achse gekennzeichnet. Die Sekretion des Glukokortikoids Cortisol ist nach einer Operation, einem Trauma oder in der Sepsis vermehrt. Gleichzeitig führt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zu einer vermehrten Bildung des Mineralkortikoids Aldosteron. Die Ausschüttung von ACTH und Cortisol nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu. Die Höhe der Cortisolspiegel kann als Prognoseparameter herangezogen werden. Im weiteren Verlauf fällt die Konzentration von ACTH ab, während die Erhöhung der Cortisolausschüttung persistiert. Trotz anhaltender Aktivierung des Plasmareninsystems entwickelt sich ein paradoxer Abfall des Aldosterons.

#### Wichtig

Das Muster der adrenalen Steroidhormonsynthese in der chronischen Phase der kritischen Erkrankung entspricht einer Bevorzugung der Glukokortikoidsynthese zu Ungunsten der Synthese von Mineralkortikoiden und Androgenen.

Allerdings kann dieser Kompensationsmechanismus bei Patienten, die länger als 14 Tage auf der Intensivstation behandelt

werden, versagen und zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz führen. Dies ist dann mit einem schlechten Ausgang assoziiert. Die Behandlung mit Hydrocortison in der chronischen Phase kritischer Erkrankungen wird häufig bei kreislaufinstabilen Patienten durchgeführt, obwohl genaue Kriterien für die Diagnosestellung fehlen und nur vereinzelt Studien vorliegen, die dieses Vorgehen als evidenz-basierte Therapie stützen [8, 9].

### 39.7.2 Wasserhaushalt und Hyponatriämie

Die Hyponatriämie tritt häufig bei Patienten mit akuten zerebralen Erkrankungen auf, insbesondere nach neurochirurgischen Eingriffen in der Hypothalamushypophysenregion. Die Differenzialdiagnose der Hyponatriämie umfasst die inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), das zerebrale Salzverlustsyndrom (CSW), die (Über)behandlung eines transienten oder permanenten Diabetes insipidus (DI) und die exzessive Flüssigkeitszufuhr im Rahmen einer Infusionstherapie oder bei Patienten mit gestörtem Durstgefühl. Die Störungen können einzeln, kombiniert und zeitlich aufeinander folgend auftreten (■ Abb. 39.9; [4])

#### Diabetes insipidus

Die Ursache des zentralen Diabetes insipidus (DI) ist ein ADH-Mangel, der durch die Zerstörung oder durch den Zerfall von Neuronen aus supraoptischen und periventriculären Kerngebieten des Hypothalamus entsteht. Schädelhirntraumata, hypoxische zerebrale Insulte, hypothalamische Tumore wie Kraniopharyngeome oder Germinome, entzündliche oder infiltrative Prozesse wie Histiozytose oder lymphoproliferative Erkrankungen und neurochirurgische Operationen können von einem DI begleitet sein. Postoperativ kann ein mehrphasiger Verlauf beobachtet werden: Unmittelbar nach der Operation tritt ein DI auf, gefolgt von einer Normalisierung der ADH-Ausschüttung oder sogar exzessiven ADH-Sekretion über 1–14 Tage und anschließendem Wiederauftreten des häufig dann permanenten DI.

Der ADH-Mangel bedingt eine Polyurie (>4 ml/kgKG/h) mit exzessivem renalem Wasserverlust, der unkorrigiert zu einer hypernatriämischen Hypovolämie mit hoher Osmolarität im Plasma und inadäquat niedriger Osmolarität im Urin (Verhältnis Urin- zu Plasmaosmolarität <1,5) führt. Ein gleichzeitig bestehender ACTH-Mangel kann die Polyurie im Rahmen des DI maskieren, da Cortisol für die freie Wasserausscheidung erforderlich ist. So manifestiert sich der DI unter Umständen erst nach dem Absetzen einer Dexamethasontherapie. Die Diagnose, insbesondere partieller Formen des DI, ist häufig nur durch einen standardisierten Durstversuch mit Bestimmung der Osmolarität im Plasma und Urin und der Natriumkonzentration im Serum, mit Messungen des Körpergewichts sowie der ADH-Konzentration im Plasma möglich. Bei einer gleichzeitig bestehenden Nebennierenrindeninsuffizienz muss die Glukokorti-

koidsstitution vorher begonnen werden, um die Diagnose sichern zu können.

### SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom)

Viele Affektionen des Gehirns wie neurochirurgische Eingriffe, Traumata, Hämorrhagien oder Infektionen können das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) verursachen. Antikonvulsive Medikamente wie Lamotrigin und Carbamazepin interferieren mit der Ausschüttung und Wirkung des ADH und können so zu einem SIADH führen. Der Überschuss an exogenem oder endogenem ADH bewirkt renal am distalen Tubulus die Retention von freiem Wasser und damit eine Abnahme des Urinvolumens und eine Zunahme des Körpergewichts. Begleitend ist häufig ein vermehrtes Durstgefühl. Das überschüssige freie Wasser führt nach der Verteilung im Körper zu einer hypoosmolaren Expansion des extrazellulären Flüssigkeitsraumes und zu einer konsekutiven Vermehrung des intrazellulären Volumens ohne klinische Zeichen peripherer Ödeme.

Als Gegenregulation zu dieser Volumenexpansion kommt es sekundär zu einer Zunahme der Natriumausscheidung im Urin durch eine vermehrte glomeruläre Filtration und eine verminderte Reabsorption im proximalen Tubulus. Während die Plasmareninaktivität supprimiert ist, kann die Konzentration von Aldosteron normal sein. Die Natriurese hält bis zum Erreichen eines neuen Gleichgewichts an, die Natriumausscheidung entspricht dann der Natriumzufuhr.

Im Rahmen des SIADH ist die renale Regulation der Natriumausscheidung bei dem niedrigen Natrium im Serum erhalten. Bei fehlender Natriumzufuhr sinkt die Natriumausscheidung. Auch die Wasserretention erreicht einen Höhepunkt und der Urin wird weniger konzentriert. Die Plasmakonzentration von ADH liegt innerhalb der Referenzen, ist aber im Verhältnis zur niedrigen Plasmaosmolarität erhöht. Die inadäquate ADH-Sekretion ist biochemisch also charakterisiert durch die niedrige Plasmaosmolarität und die unverhältnismäßig hohe Urinosmolarität (Verhältnis Urin zu Plasma  $>1$ ), durch die Hyponatriämie und den renalen Salzverlust ( $> 20$  mmol/l), durch die supprimierte Plasmareninaktivität, durch den niedrigen Hämatokrit und durch erniedrigte Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Harnsäure (verminderte tubuläre Reabsorption).

Klinische **Symptome** können zunächst Verwirrung, Kopfschmerzen, Schwäche und Muskelkrämpfe sein, gefolgt von Schwindel, Erbrechen, Krampfanfällen bis hin zum Koma und Tod. Die Schwere der neurologischen Symptomatik hängt von der Geschwindigkeit der Entwicklung der intrazellulären Hypoosmolarität ab, da zunächst die intrazelluläre Lösungskonzentration reduziert werden kann und so dem intrazellulären Ödem entgegen gewirkt wird.

### Zerebraler Salzverlust (CSW)

Der zerebrale Salzverlust ist durch eine Hyponatriämie und einen extrazellulären Volumenmangel infolge einer gesteigerten Natriumausscheidung im Urin mit konsekutiver Polyurie bei

Patienten mit Subarachnoidalblutung, ZNS-Infektionen, Hirntumoren, Schädelhirntraumata und nach neurochirurgischen Eingriffen insbesondere im Hypophysenhypothalamusbereich gekennzeichnet.

In der Regel beginnt der zerebrale Salzverlust innerhalb von 10 Tagen nach einem zerebralen Insult. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher wenig verstanden. Sowohl die Unterbrechung neuraler Afferenzen in der Niere (Reninsystem) als auch natriuretische Faktoren, wie das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das »brain natriuretic peptide« (BNP), sind an dessen Entwicklung beteiligt. Bei Patienten mit subarachnoidaler Blutung konnten erhöhte Konzentrationen von BNP nachgewiesen werden. Die vermehrte Ausschüttung der natriuretischen Peptide kann als Schutzmechanismus angesehen werden, um den intrakraniellen Druck zu senken. Im Rahmen des CSW ist die Plasmaosmolarität erniedrigt und die Urinosmolarität ist inadäquat hoch (Verhältnis Urin zu Plasma  $>1$ ), das Natrium im Serum ist vermindert und die Ausscheidung von Natrium im Urin ist erhöht ( $>20$  mmol/l), der Hämatokrit und Harnstoff sind normal bis erhöht. Die Plasmareninaktivität ist in der Regel erhöht, kann aber auch normal oder erniedrigt sein. Die Salz- und Wasserverluste führen zu einer Abnahme des Körpergewichts [5].

### ■ ■ ■ Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der Hyponatriämie bei Intensivpatienten ist oft schwierig, da die Laborbefunde sich bei den unterschiedlichen Ätiologien ähneln können und Überschneidungen der assoziierten kranialen Erkrankungen existieren (■ Abb. 39.11). Identische zerebrale Insulte können sowohl das SIADH als auch das CSW verursachen.

#### Wichtig

Das wesentliche Differenzierungsmerkmal ist das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, welches im Rahmen des SIADH vermehrt ist, während es beim CSW vermindert ist (■ Tab. 39.13).

Die weitere Abgrenzung gelingt durch die Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr, durch die Messung des Körpergewichts, die Bestimmung von Harnstoff, Renin und der Kreatininclearance. Keiner dieser Parameter ist jedoch pathognomonisch für die jeweilige Störung.

Beim SIADH ist im Gegensatz zum CSW die Kreatininclearance normal bis erhöht, Harnstoff und Harnsäure im Plasma vermindert, das Urinvolumen normal oder vermindert, das Körpergewicht unverändert oder erhöht. Die Dehydratation im Rahmen des CSW imponiert klinisch durch trockene Schleimhäute und eine Gewichtsreduktion, die Hämokonzentration mit einem Anstieg des Hämatokrits, des Albumins und Bikarbonats im Serum.

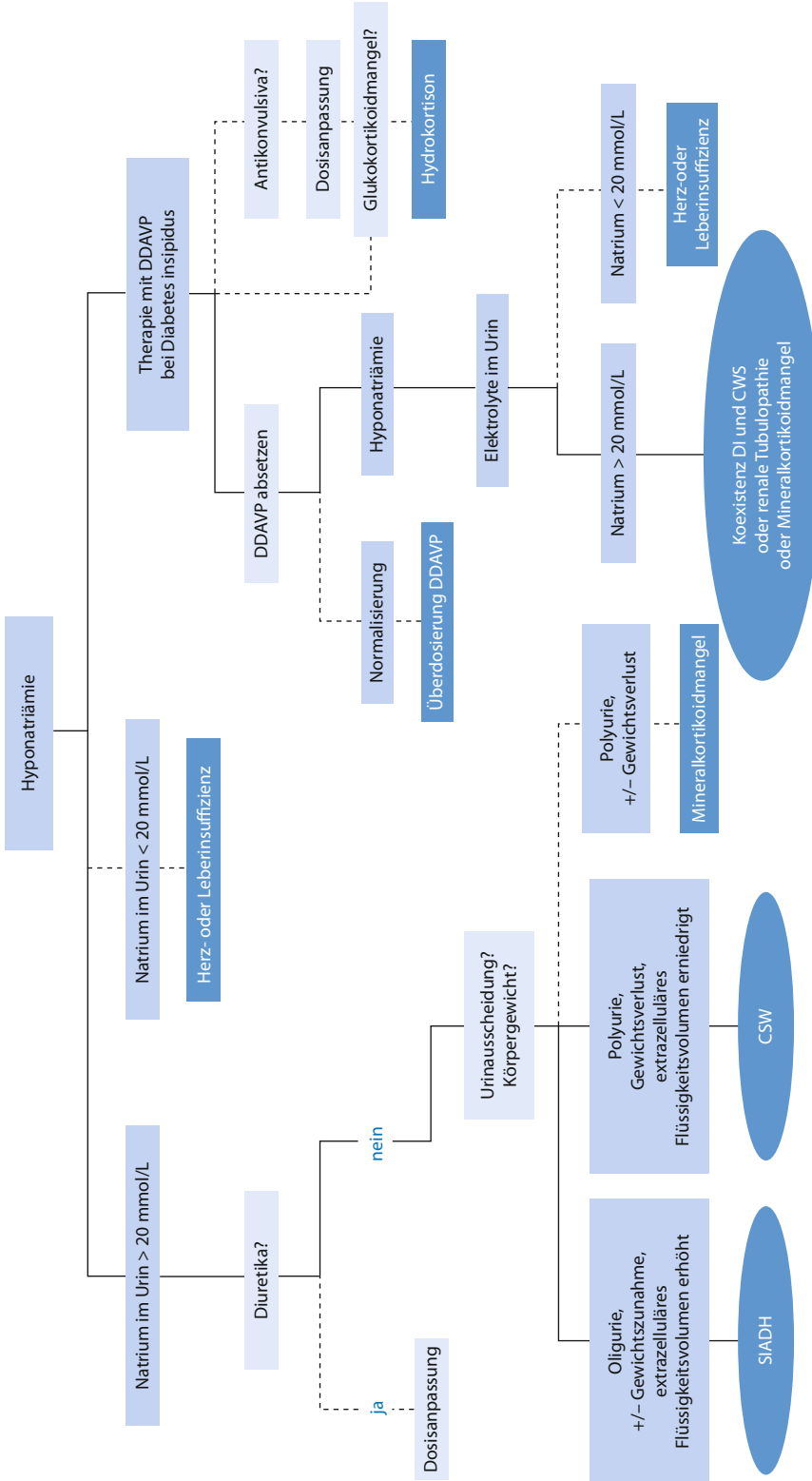


Abb. 39.11. Differenzialdiagnose der Hyponatriämie bei Intensivpatienten.

■ Tab. 39.13. Biochemische und klinische Befunde zur Differenzierung des CSW und des SIADH

| Parameter               | CSW | SIADH |
|-------------------------|-----|-------|
| Extrazelluläres Volumen | ↓   | ↑     |
| Urinvolumen             | ↑   | ↓     |
| Körpergewicht           | ↓   | = ↑   |
| Hämatokrit              | ↑   | =     |
| Plasmaalbumin           | ↑   | =     |
| Harnstoff/Kreatinin     | ↑   | ↓     |
| Kreatininclearance      | = ↓ | = ↑   |
| Kalium                  | = ↑ | =     |
| Harnsäure               | = ↓ | ↓     |
| Plasmarenin             | = ↑ | ↓     |

Auch müssen andere Ursachen der Hyponatriämie und der hypoosmolaren Hypovolämie wie die renale Tubulopathie (z. B. Chemotherapie bei Hirntumoren), extrarenale Salzverluste, der Mineralkortikoidmangel, eine Herz- oder Leberinsuffizienz und die Behandlung mit Diuretika in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit eingeschlossen werden. Gelingt bei der Hyponatriämie, insbesondere bei Verschlechterung der Klinik ohne sichere klinische Zeichen der Hypovolämie, mit Hilfe dieser Parameter keine Abgrenzung, muss das intravasale Blutvolumen mittels ZVD-Messungen oder Radioisotopenverdünnung bestimmt werden, um eine Differenzierung zu ermöglichen. Bei einem DI kann die Hyponatriämie durch eine Überdosierung des DDAVP, durch eine Kombination mit dem CSW, durch einen gleichzeitig bestehenden Glukokortikoidmangel oder durch eine zusätzliche antiepileptische Behandlung verursacht sein. Die Koexistenz von Hyponatriämie und Natriurie beim unbehandelten DI mit Polyurie weist auf einen gleichzeitig bestehendes CSW hin [1, 6].

### ■■■ Therapie

Bei normovolämischen Intensivpatienten mit asymptomatischer Hyponatriämie und inadäquat hoher Natriumausscheidung sollte zunächst der Natriumersatz und die adäquate Flüssigkeitszufuhr angestrebt werden. Führen diese Maßnahmen nicht zu einer Besserung oder aber zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands, muss formal der Volumenstatus des Patienten erhoben werden (Gewicht, ZVD, Radioisotopenverdünnung), um zwischen SIADH (extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen erhöht) und CSW (extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen erniedrigt) unterscheiden zu können.

Nach neurochirurgischen Eingriffen empfiehlt sich eine enge Kontrolle der Serumelektrolyte und eine engmaschige Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr. Beim Auftreten einer Polyurie (>5 ml/kgKG/Stunde) und einem Verhältnis der Urin- zu Plasmaosmolarität <1,5 besteht ein DI und die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP, Minirin) ist angezeigt.

### Diabetes insipidus

Da der Verlauf und die Ausprägung des DI nicht vorhersehbar ist, sollte zunächst eine niedrige Dosierung des Desmopressins gewählt werden und diese nach dem klinischen Bedarf, d. h. entsprechend der Flüssigkeitsbilanz, appliziert werden, um eine Überdosierung mit einer gefährlichen Wasserintoxikation zu vermeiden (z. B. 0,5–1 µg i.v. oder s.c.; Tagesdosis 1–4 µg i.v. oder s.c. in 2–3 Einzelgaben; bei kooperativen Patienten nasale Gabe möglich, etwa 10fache Dosierung in 1–3 Applikationen/24 h). Auch muss die Interaktion mit anderen Medikamenten (Cortisol, Antikonvulsiva) berücksichtigt werden. Der Hintergrund für diese Vorgehensweise ist, dass mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr der DI kompensiert werden kann und dass die Überdosierung von Desmopressin gefährlich und lebensbedrohend sein kann. Bei gleichzeitig auftretendem DI und CSW ist es wichtig zu beachten, dass die vermehrte Natriumausscheidung im Urin zum Flüssigkeitsverlust beiträgt und nicht Ausdruck einer zu niedrigen Dosierung des Desmopressins ist. In dieser Situation ist eine Dosiserhöhung kontraindiziert, da die konsekutive Wasserreabsorption zu einer deutlicheren Ausprägung der Hyponatriämie führen würde.

### SIADH

Die primäre Behandlung besteht ausschließlich in der deutlichen Flüssigkeitsrestriktion (≤60% des Grundbedarfs). Erst im fortgeschrittenen Stadium mit Verminderung des Körpernatriums wird eine Natriumsupplementation erforderlich. Bei einer sehr ausgeprägten Hyponatriämie können versuchsweise Diuretika zur Steigerung der Flüssigkeitsausfuhr eingesetzt werden. Besteht eine symptomatische Hyponatriämie mit Krampfanfällen oder Koma, wird eine Teilkorrektur mittels Infusion einer hyperosmolaren Natriumlösung (3% = 500 mmol/l über 3–4 h durchgeführt). Der Anstieg des Serumnatriums sollte weniger als 12 mmol/l/24 h betragen, da bei schnellerer Korrektur eine pontine Myelinolyse entstehen kann (► Kap. 39.5).

### CSW

Im Vordergrund stehen der Natriumersatz und der Ausgleich des extrazellulären Volumendefizits. Entsprechend dem Vorgehen beim schweren SIADH sollte eine langsame Korrektur des Natriums im Serum angestrebt werden (<12 mmol/l/24 h), um das Auftreten einer pontinen Myelinolyse zu vermeiden (0,9% NaCl). Klinischen Untersuchungen weisen auf einen günstigen therapeutischen Effekt von hochdosiertem Fludrocortison hin (0,2–0,4 mg/24 h; Astonin H; **Cave:** Hypokaliämie).



## ➤ ➤ Fazit

Die Behandlung mit DDAVP, Glukokortikoiden und Antikonvulsiva muss aufeinander abgestimmt werden, da diese Medikamente interagieren.

- Ein DI lässt sich ausschließlich durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr kompensieren.
- Die Überdosierung mit DDAVP führt zu einer gefährlichen Hyponatriämie und Überwässerung.
- Das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen ist beim CSW erniedrigt und beim SIADH erhöht.
- Bei normovolämischen Intensivpatienten mit Hyponatriämie und inadäquat hoher Natriumausscheidung sollte zunächst der Natriumersatz und die adäquate Flüssigkeitszufuhr angestrebt werden. Führen diese Maßnahmen nicht zu einer Besserung oder aber zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands, muss formal der Volumenstatus des Patienten erhoben werden (Gewicht, ZVD, Radioisotopenverdünnung), um zwischen SIADH (extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen erhöht) und CSW (extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen erniedrigt) unterscheiden zu können.
- Die therapeutische Korrektur des Serumnatriums sollte <12 mmol/l/24 h betragen, da bei schnellerer Korrektur eine pontine Myelinolyse entstehen kann.

10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1359-67.

## Literatur

1. Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R. Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child.* 2001 Sep;85(3):246-51.
2. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE. Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet.* 2000 Aug 12;356(9229):529-34.
3. DeGroot LJ. »Non-thyroidal illness syndrome« is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Endocrinol Invest.* 2003 Dec;26(12):1163-70.
4. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356:2064-2072
5. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: A review. *Neurosurgery.* 1996;38:152-160
6. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 May-Jun;14(4):182-7.
7. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med.* 1999 Sep 9;341(11):785-92.
8. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol.* 2000 Jul;143(1):1-13.
9. Van den Berghe G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol.* 2002 Oct;23(4):370-91.