

Pachygyrie

Definition

Fehlbildung des Gehirns mit verplumpten und breiten Hirnwindungen.

Einleitung

Vorkommen u. a. bei zerebralen Missbildungssyndromen und bei ► **Phakomatosen**, insbesondere beim Nävussyndrom. Die Ausdehnung kann diffus oder lobär sein. Klinisch im Vordergrund ► **Epilepsie** und Debilität.

Pachymeningeosis haemorrhagica interna

Definition

Flächenförmige, von Blutungen durchsetzte, gefäß- und bindegewebsreiche Auflagerungen an der Innenfläche der Dura mater.

Einleitung

Die in älteren Lehrbüchern abgegrenzte Pachymeningeosis haemorrhagica interna stellt keine eigenständige nosologische Einheit dar. Ursächlich kommen ► **Schädel-Hirn-Trauma**, ► **Vitamin B₁-Mangel**, ► **Arteriosklerose** und chronische Nierenerkrankungen in Frage. Klinische Symptomatik, Diagnostik und Therapie wie bei ► **subduralem Hämatom**.

PAF („pure autonomic failure“)

Synonyme

Primäre autonome Insuffizienz, Bradbury-Eggleston-Syndrom

Definition

Idiopathische sporadische Erkrankung des autonomen Nervensystems mit hauptsächlichlicher Beteiligung des postganglionären sympathischen Systems.

Einleitung

Leitsymptom ist die orthostatische Hypotension, einige Patienten zeigen als Erstsymptom eine Blasenstörung, Schweißsekretionsstörungen oder Impotenz. Verlauf meist schleichend über 15–20 Jahre nach Diagnosestellung.

Diagnostik

Klinische Untersuchung: Ausschluss einer Beteiligung zusätzlicher Systeme (zerebellar, extrapyramidal etc.).

Orthostasebelastungstest: Ausgeprägte orthostatische Hypotension.

Labor: Reduziertes Plasma-Noradrenalin im Liegen, fehlender Anstieg unter Orthostase.

Andere primäre oder sekundäre Ursachen einer autonomen Funktionsstörung (z. B. Polyneuropathien) müssen ausgeschlossen werden.

Therapie

Physikalische Maßnahmen: Stehen mit gekreuzten Beinen, Zehenwippen. Schlafen mit erhöhtem Oberkörper. Ausreichende Flüssigkeits- und Salzzufuhr.

Medikamentös: Orale Gabe von Fludrocortison (0,1–0,3 mg/die, z. B. Astonin H[®]) oder Midodrin (3×2,5–3×10 mg/die, z. B. Gutron[®]). Cave: Nächtliche Hypertension!. Intranasale Gabe von Desmopressin (5–40 µg, z. B. Minirin[®]) unter regelmäßigen Elektrolyt- und Plasmaosmolalitätskontrollen (Einleitung unter stationären Bedingungen).

Palilalie

Definition

Mit diesem Begriff werden automatisierte, unwillkürliche Iterationen von Silben oder Sätzen bezeichnet, typischerweise bei fortgeschrittenen Stadien der Parkinson-Krankheit, aber auch bei der Tourette-Störung.

Diese Störung ist bei Parkinson-Patienten von der Festination des Sprechens mit Auslassen von Phonemen und Beschleunigungen gegen Ende eines Satzes zu unterscheiden, bei der es ebenso zu einem charakteristischen Stottern kommt, welches durch eine Starthemmung beim Sprechbeginn gekennzeichnet ist.

Palinopsie

Definition

Unter einer Palinopsie versteht man visuelle Perseverationen von Dingen, die der Patient bereits vor einem Zeitraum von Sekunden bis Stunden zuvor gesehen hat.

Einleitung

Diese visuelle Illusion entspricht so sehr dem realen Seheindruck, dass dem Patienten eine Unterscheidung von Realität und Palinopsie nicht oder nur sehr schwer möglich ist. Die einzelnen Episoden können mehrere Minuten bis sogar einen ganzen Tag andauern. Obwohl die gesehenen Bilder nur selten vollständig sind, werden sie in das reale Geschehen integriert (z. B. scheinen alle betrachteten Personen Bärte zu tragen).

Ist das Intervall zwischen realer Wahrnehmung und visueller Perseveration auf mehrere Tage bis Wochen ausgedehnt, so spricht man von halluzinatorischer Palinopsie [1]. Ähnlich wie beim ► **Charles-Bonnet-Syndrom** verschwinden diese Palinopsien bei Kopf- oder Blickbewegungen.

Differenzialdiagnose

Die folgende Auflistung gibt eine Übersicht über bekannte Ursachen einer Palinopsie [2]:

1. Medikamente:

- Rauschmittel (Marihuana, Mescaline, Lyserginsäure-Diethylamid (LSD), 3,4-Methylenedioxyamphetamin („Ecstasy“))

- Interleukin 2
 - Antidepressiva (Trazodon, Nefazodon, Maprotilin)
 - Clomifen
2. Epileptische Anfälle
 - Temporal
 - Okzipital
 - Periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen
 3. Fokale zerebrale Läsionen
 - Trauma
 - Parasitose
 - Abszess
 - Schlaganfall
 - Tumor
 - Arteriovenöse Malformation
 4. Creutzfeldt-Jacob-Krankheit
 5. Multiple Sklerose
 6. Carbonmonoxidvergiftung
 7. Nichtketotische Hyperglykämie
 8. Migräne
 9. Psychiatrische Erkrankungen
 - Schizophrenie
 - Psychotische Depression
 - Charles-Bonnet-Syndrom

Allerdings kann sich diese Symptomatik auch bei Gesunden als „physiologische“ Palinopsie manifestieren [2].

Prophylaxe

Die Prophylaxe der Palinopsie besteht neben der Vermeidung der Exposition von auslösenden Substanzen und in der Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung.

Therapie

empirisch

Folgende Medikamente haben Wirksamkeit gezeigt:

Sumatriptan [3], Carbamazepin [4].

Prognose

V. a. bei den durch medikamentös oder durch Rauschmittel erzeugten Palinopsien ist die Symptomatik dosisabhängig und sistiert nach Absetzen der Substanz. Clomifen hingegen führt zu jahrelang persistierenden Symptomen [5].

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Bei bekannter Sensitivität sollte die Einnahme

von Medikamenten/Halluzinogenen unterbleiben.

Literatur

1. Pözl O (1954) Über Palinopsie. Wien Z Nervenheilkunde 8:161–186.
2. Pomeranz HD et al. (2000) Palinopsia and polyopia in the absence of drugs or cerebral disease. Neurology 54:855–9.
3. Ogunyemi A, Adams D (1998). Migraine-like symptoms triggered by occipital lobe seizures: response to sumatriptan. Can J Neurol Sci 25:151–3.
4. Silva JA et al. (1997) Resolution of palinopsia with carbamazepine. J Clin Psychiatry; 58:30.
5. Purvin VA Visual disturbance secondary to clomiphene citrate (1995) Arch Ophthalmol 113:482–4.

Pallhypästhesie

Definition

Minderung des Vibrationsempfindens.

Einleitung

Das Vibrationsempfinden gehört neben der Lage- und Bewegungsempfindung zur Tiefensensibilität. Störungen des Vibrationsempfindens treten oft sehr früh im Krankheitsverlauf einer ► **Polyneuropathie** auf. Die Prüfung der Tiefensensibilität mittels Stimmgabel gehört in jedem Fall zur Polyneuropathie-Diagnostik.

Differenzialdiagnose

Bei einigen Polyneuropathieformen stehen die Tiefensensibilitätsstörungen häufig ganz im Vordergrund. Hierzu gehören die ► **alkoholische Polyneuropathie**, die ► **hypothyreote Polyneuropathie**, die ► **nephrogene Polyneuropathie** und die ► **paraneoplastische sensorische Polyneuropathie** (Denny-Brown) [1]. Störungen des Vibrationssinnes können neben Schädigungen der peripheren sensiblen Nerven aber auch durch Läsionen der Hinterstränge auf Rückenmarksebene verursacht werden (z. B. Tabes dorsalis, funikuläre Myelose).

Therapie

Eine spezifische Therapie einer Pallhypästhesie existiert nicht. Vielmehr muss dieses Symptom im Rahmen der Grunderkrankung mitbehandelt werden.

Literatur

1. Neundörfer B (1987) Polyneuritiden und Polyneuropathien. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

Pallidotomie, posteroventrale

Definition

Stereotaktische OP, bei der ein Teil des posteroventralen inneren Pallidumgliedes meist durch Hochfrequenz- oder Hitzekoagulation zerstört wird.

Grundlagen

Dieser stereotaktische Ansatz zielt auf die chirurgische Modifikation der sekundären Überaktivität im inneren Pallidumglied bei Morbus Parkinson. Der Zielpunkt wird auch für dystone Bewegungsstörungen herangezogen.

Pallidotomien führte man schon zu Beginn der Stereotaxie bei Parkinson-Patienten durch. In den 40er- und 50er-Jahren waren aber die Möglichkeiten der Zielpunktberechnungen im Vergleich zu heute stark eingeschränkt und die Läsionen in ihrer Größe sehr variabel. Der Zielpunkt im Globus pallidus wurde wegen seiner anatomischen Nähe zu kritischen Strukturen aufgegeben. Die Variante der posteroventralen Pallidotomie wurde in Schweden weiter verfolgt, auch nachdem sich der von Hassler vorgegebene Zielpunkt im VIM bei den meisten Operateuren durchgesetzt hatte. Das erhöhte Risiko von Läsionen des Tractus opticus (ca. 20%) mit entsprechender Erblindung im Vergleich zur klassischen Thalamotomie wurde von Leksell und Laitinen wegen der günstigen Beeinflussung nicht nur des Tremors, sondern auch der Bradykinese in Kauf genommen. Die posteroventrale Pallidotomie nach Leskell wurde nicht nur wegen dem höheren Operationsrisiko, sondern auch wegen der ungenügenden Evaluierung der Patienten lange Zeit nicht beachtet.

Neuere Erkenntnisse über die Organisation der Basalganglien und des Thalamus und erste Veröffentlichungen von anderen Gruppen, die ebenfalls die posteroventrale Pallidotomie anwendeten, führten zu einer Renaissance dieses Verfahrens. Die Ergebnisse von verschiedenen Gruppen sprechen für einen globalen Effekt der Pallidotomie auf die Kardinalsymptome Tremor, Bradykinese, Rigor und der schwer zu

behandelnden L-Dopa-Dyskinesien. Es ist jedoch unklar, inwieweit die positiven Effekte über die Jahre bestehen bleiben und welche Defizite im Langzeitverlauf die Läsion wiederum selbst auslösen kann.

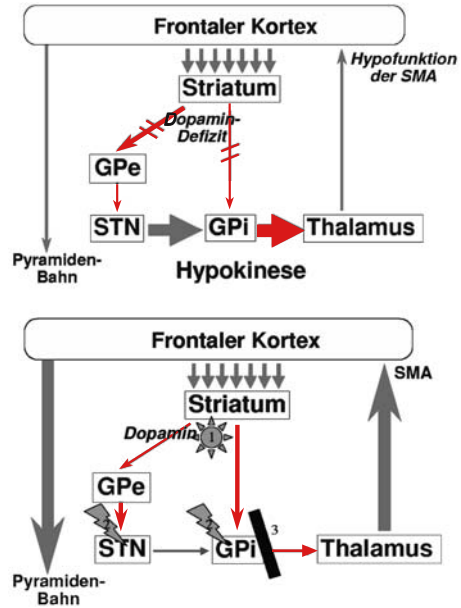
Die Pallidotomie ist mit einem nicht unerheblichen zeitlichen und technischen (Zielpunktbestimmung) Aufwand behaftet. Sie müssen beim wachen und kooperativen Patienten durchgeführt werden, da das der Zielsymptomatik entsprechende sensomotorische Feld im inneren Pallidumglied mit Hilfe von Mikroelektroden kartiert werden muss, bevor die Läsion mit Hilfe einer Radiofrequenz-Sonde an dem intraoperativ bestimmten Zielpunkt durchgeführt wird.

Damit wird naturgemäß nur die dem zerstörten sensomotorischen Areal entsprechende Symptomatik (z. B. kontralaterale Hand, eventuell auch Bein) beeinflusst. Für den Patienten kann diese objektiv-messbare Besserung motorischer Leistungen subjektiv wenig Bedeutung haben, da weitere Symptome wie zum Beispiel Gangunsicherheit, Sprech- und Stimmstörungen nach der Pallidotomie unverändert bleiben. In diesem Schema am Modell der Hypokinese bei Morbus Parkinson bildet der Globus pallidus internus (GPI) die Output-Station der Basalganglien. Dopamin-D2-Rezeptor-kontrollierte striatale GABA-Neurone projizieren in das äußere Pallidumglied und erreichen als „indirekte Projektion“ über den Globus pallidus externus (GPe) und Nucleus subthalamicus (STN) das innere Pallidumglied (GPI), während Dopamin-D1-Rezeptor-kontrollierte striatale GABA-Neurone direkt in das innere Pallidumglied projizieren.

Der striatale Dopaminmangel bei Morbus Parkinson führt zu einer Aktivitätszunahme der indirekten Projektion zum GPI. Dies wiederum bedingt eine Entthemmung des Nucleus subthalamicus (STN) mit überaktiven exzitatorischen Projektionen zum GPI, dessen resultierende Aktivitätssteigerung zu einer übermäßiger Hemmung thalamokortikaler Projektionen, damit zu einer Hypofunktion der SMA und Hypokinese führt.

An dem „gestörten“ Regelkreis lassen sich die Zielpunkte invasiver Verfahren erklären:

1. Dopaminsubstitution.
2. Chronische Hochfrequenzstimulation im N. subthalamicus bzw. Globus pallidus internus.
3. Posteroventrale Pallidotomie.



Pallidotomie, posteroventrale. Abb. 1: Regelkreis zw. Basalganglien, Kortex und Thalamus.

oben Gestörte Transmission beim Parkinson-Syndrom: Das Dopamindefizit führt zu einer Entthemmung von Nucleus subthalamicus (STN) und Globus pallidus internus (Gpi). Dadurch Hemmung thalamokortikaler Verbindungen zur supplementär motorischen Area (SMA)

unten Angriffspunkte invasiver Verfahren: hochfrequente Stimulation am Nucleus subthalamicus (STN) bzw. inneren Globus Pallidus (Gpi).³

Posteroventrale Pallidotomie

Literatur

1. Ceballos-Baumann AO, Obeso JA, Vitek JL, Delong MR, Bakay R, Linazasoro G, Brooks DJ (1994). Restoration of thalamocortical activity following posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. Lancet 344: 814–14.

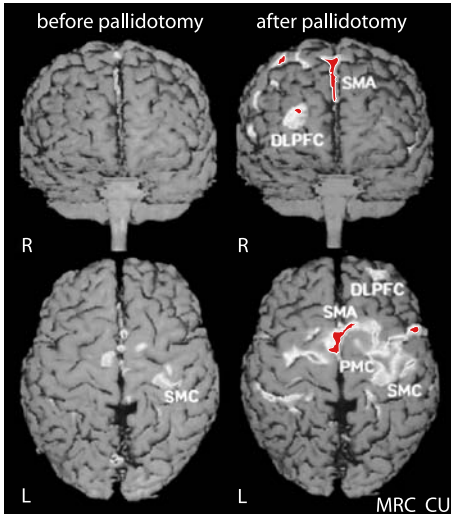
Panarteriitis nodosa

Synonyme

Systemische nekrotisierende ▶ Arteriitis

Definition

Die Panarteriitis nodosa ist eine nekrotisierende Vaskulitis mittlerer und kleiner Arterien mit fib-



Pallidotomie, posteroventrale. Abb. 2: PET-Aktivierungsbilder eines Parkinson-Patienten vor und nach stereotaktischem Eingriff zur Besserung der Akinese (posteroventraler Pallidotomie). Man beachte die Zunahme in der Aktivierung nach der Pallidotomie [1]

rinoider Wandnekrose, polymorphnukleären Infiltrationen und Fragmentationen der *Elastica interna*, die durch einerseits segmentalen Befall von Gefäßen, andererseits durch unterschiedliche Entzündungsstadien in einem Gefäß charakterisiert ist.

Diagnostik

Kriterien des American College of Rheumatology:

Drei der folgenden Kriterien müssen zur Diagnosestellung erfüllt sein:

(Spezifität 86,6%, Sensitivität: 82,2%)

1. Gewichtsabnahme (>4 kg)
2. Livedo reticularis
3. Hodenschmerz
4. Myalgien
5. Neuropathie
6. Diastolischer Blutdruck >90 mmHg
7. Harnstoff oder Kreatinin im Serum erhöht
8. Hepatitisreaktanten im Serum
9. Angiographischer Befund
10. Vaskuläres Granulozyten- oder gemischtes Leukozyteninfiltrat in der Biopsie

Therapie gesichert

Die Erkrankung wird durch eine Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und Cyclophosphamid in einer initialen Dosis von 1,5 mg Prednisolon/kg KG und 2 mg Cyclophosphamid/kg KG täglich behandelt. Nach einem Zeitraum von 3 Wochen kann diese hohe Dosis nach Maßgabe von klinischem und laborchemischem Befund vorsichtig reduziert werden. Anschließend muss die Cyclophosphamidtherapie mindestens über 1 Jahr, die Kortikosteroidtherapie mindestens über 3 Jahre weitergeführt werden. Bei Unverträglichkeit von Cyclophosphamid können als Alternativwirkstoffe Methotrexat oder Azathioprin eingesetzt werden.

Nachsorge

Eine lebenslange Überwachung der Patienten ist aufgrund des hohen Risikos von Exazerbationen im Langzeitverlauf notwendig.

Prognose

Durch eine konsequente immunsuppressive Therapie wurde die Fünfjahresmortalität der Erkrankung von über 60% auf unter 15% gesenkt. Ungünstige prognostische Kriterien sind eine Proteinurie von mehr als 1 g/Tag, eine Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin von mehr als 1,58 mg/dl, eine gastrointestinale oder ZNS-Beteiligung sowie das Vorliegen einer Kardiomyopathie.

P

Pancoast-Syndrom

Definition

Das Pancoast-Syndrom ist eine Schädigung des unteren Armplexus und des benachbarten Grenzstranges durch infiltrative Prozesse der Lungenspitze.

Einleitung

Klinisch imponieren neurologische Defizite im Versorgungsgebiet des unteren Armplexus, ein Horner-Syndrom sowie Schweißsekretionsstörungen im oberen Quadranten. Oft bestehen ausstrahlende Schmerzen.

Diagnostik

Häufigste Ursache sind Bronchialkarzinome.

Wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Bildgebung des oberen Armplexus, möglichst mittels Kernspintomographie.

Therapie

Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung (Operation, Radiatio, Chemotherapie). In der Regel wird die Behandlung nicht kurativ sein. Die Schmerzsymptomatik kann durch eine Bestrahlungstherapie gebessert werden. Zusätzlich kommen symptomatische Maßnahmen in Betracht (zur schmerzdistanzierenden Behandlung, ► **Polyneuropathie**).

Pandysautonomie

► PAF, ► Guillain-Barré-Strohl-Syndrom (GBS), ► Neuropathie, akute panautonomie.

Panenzephalitis, subakute sklerosierende (SSPE)

► SSPE (subakute sklerosierende Panenzephalitis)

Panik

Definition

Unter Panik versteht man massive Angstgefühle, die entweder als Reaktion auf ein inneres oder äußeres Ereignis auftreten oder sich unabhängig davon manifestieren können.

Differenzialdiagnose

Man unterscheidet zwischen einer physiologischen Angstreaktion und Panik-Störungen.
► **Angst, Angststörung.**

Papillenödem

Definition

Ein Papillenödem ist der ophthalmoskopische Befund einer angeschwollenen Papille, wobei die Ursache meist in einer Stauung, einer Entzündung oder Ischämie zu suchen ist (vgl. Tab. 1).

Papillenödem. Tab. 1: Differenzialdiagnose des Papillenödems

Stauungspapille (keine Visusreduktion)	Papillitis (akuter Visusverlust, Schmerzen)	Ischämische vordere Optikusneuropathie (akuter Visusverlust, keine Schmerzen)
Tumoren	Multiple Sklerose	Arteriosklerose (Hypertonus, Diabetes mellitus)
Blutungen	Tuberkulose	Karotisstenosen
Hirnödem bei Infarkt	Guillain-Barré-Syndrom	Vaskulitiden (Arteriitis temporalis)
Sinusthrombose	Sinusitis	Hämatologische Erkrankungen (Polyzythämie)
Schädel-Hirn-Trauma	Entzündungen der Orbita	
Liquorzirkulationsstörungen Liquoreiweißhöhung (Guillain-Barré-Syndrom, SAB) Endokrinopathien Metabolische Genese Toxische Ursachen		

Papovaviren

Definition

Kurzbezeichnung aus Papilloma-, Polyoma- und Simian Vacuolating Virus 40 (SV 40).

Grundlagen

Alle bekannten Papovaviren (weltweitverbreitete, hitzestabile, hüllenlose kubische DNA-Viren) können unter bestimmten Bedingungen benigne und maligne (v. a. epitheliale) ▶ **Tumoren** verursachen. Vermutlich sind auch bestimmte Präkanzerosen mit humanen Papillomaviren assoziiert. Zu den Papovaviren gehören auch das ▶ **JC-Virus** und das **BK-Virus**, die als Erreger der ▶ **progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)** gelten.

Paracetamol

Gebrauchliche Fertigarzneimittel

Ben-u-ron[®]; Captin[®]; Contac; Doloreduct[®]; Dorocoff-Paracetamol; Enelfa[®]; Fensum[®]; Grippostad[®]; Mono Praecimed[®]; Paedialgon[®]; Paracetamol 1 A Pharma; Paracetamol Hexal[®] bei Fieber und Schmerzen; Paracetamol Heumann; paracetamol von ct; Paracetamol AL; Paracetamol AZU[®]; Paracetamol BC; Paracetamol beta; Paracetamol i-med; Paracetamol-ratiopharm[®]; Paracetamol-saar; Paracetamol STADA[®]; Paracetamol „Antipain P“; Paracetamol Lichtenstein; Parapaed[®]; PCM-Hemopharm; Pyromed[®]; RubieMol[®]; Sinpro[®] N; Togonal[®].

Wirkungen

Paracetamol wirkt analgetisch und antipyretisch. Es hat seit den 60er Jahren im Austausch gegen Phenacetin zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der Wirkmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Hemmung der Prostaglandinsynthese und Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum werden diskutiert.

Resorption

Paracetamol wird nach peroraler Gabe rasch und vollständig resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von 70–90%. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach peroraler Gabe in Abhängigkeit von der Galenik nach 30–

60 min erreicht, bei Einnahme nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten verlängert sich die Zeit auf bis zu 90 min.

Paracetamol wird nach rektaler Gabe in Abhängigkeit von der Galenik mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von 30–40% resorbiert mit maximalen Serumkonzentrationen von 4–6 µg/ml nach durchschnittlich 3 h (1.000 mg Paracetamol).

Die Plasmaproteinbindung ist bei therapeutischen Blutspiegeln gering (bis zu 10%), erreicht bei Überdosierung aber Werte bis zu 50%. Paracetamol passiert die Blut-Liquor-Schranke, ist placentagängig und findet sich in der Muttermilch. Die Wirkdauer beträgt im Mittel 3–6 h. Der therapeutische Bereich der Serumkonzentration liegt zwischen 5–20 µg/ml.

Elimination

Die Serumeliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 2–3 h, bei Neugeborenen bis 5 h. Nach Überdosierung ist die Halbwertszeit verlängert, Zeiten von über 4 h wurden bei Leberzellnekrosen, Zeiten von mehr als 12 h beim Leberkoma beobachtet.

Paracetamol wird in der Leber konjugiert mit Glucuronsäure (ca. 55%) und mit Schwefelsäure (ca. 35%), sowie Cystein und Mercaptursäure, um dann über die Niere zu 90 bis 100% (davon 2–5% in unveränderter Form) innerhalb von 24 h ausgeschieden zu werden. Bei Kindern, deren Leber eine geringere Kapazität zur Glucuronidierung hat, wird der größere Teil an Schwefelsäure gebunden.

Anwendungsgebiete

Paracetamol hat eine gute analgetische Wirkung bei leichten bis mäßig starken akuten und chronischen Schmerzen nicht viszeralen Ursprungs. Die Wirkstärke entspricht der der Acetylsalicylsäure. Paracetamol hat eine gute antipyretische Wirkung.

Dosierung und Art der Anwendung

Paracetamol wird p. o. und rektal in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert, in der Regel mit 10 mg bzw. 15 mg/kgKG als Einzeldosis, bis 50 mg/kgKG als Tagesgesamtdosis.

Die Gabe kann in Abständen von 4–8 h wiederholt werden bis zu 3–4×/d.

Unerwünschte Wirkungen

Sehr selten Quincke-Ödem, Atemnot, Schweißausbruch, Schock, Exantheme, allergische Thrombozytopenie oder Leukozytopenie, Agranulozytose oder Panzytopenie. In Einzelfällen kann bei prädisponierten Personen (ASS-sensibilisierte Patienten mit Asthma bronchiale) ein Bronchospasmus ausgelöst werden (Analgetika-Asthma). Die Anwendung von Paracetamol ist nicht mit einem erhöhten Risiko für eine gastrointestinale Blutung verbunden. Der langfristige und damit in der Regel nicht bestimmungsgemäße Gebrauch kann zu Nierenfunktionsstörungen (Analgetika-Nephropathie) führen.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Paracetamol ist absolut kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Paracetamol. Eine reduzierte Dosis bzw. ein verlängertes Dosisintervall kann erforderlich sein bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom. Paracetamol findet sich in der Muttermilch entsprechend den Blutplasmakonzentrationen der Mutter, ohne dass bisher negative Wirkungen an Säuglingen beobachtet wurden.

Wechselwirkungen

Zum Einfluss einer Enzyminduktion durch langfristige Therapie mit Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Primidon, Rifampicin sowie Rauchen und die Einnahme von Alkohol liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Wahrscheinlich kommt es nicht zu einer klinisch relevanten Beeinflussung der Pharmakokinetik. Die Lebertoxizität von Paracetamol wird bewirkt durch die Bildung des reaktiven, sich an Proteinstrukturen kovalent bindenden N-Acetyl-p-benzochinonimin. Bei Dosen von über 10 g und maximaler Plasmakonzentration von 150–300 µg/ml 4 h nach Einnahme kann es zu ausgedehnteren Leberzellnekrosen bis hin zum Leberfunktionsausfall im Coma hepaticum kommen. Insbesondere bei gleichzeitigem Alkoholkonsum können auch kleinere Mengen Paracetamol zur Leberzellschädigung führen. Eine ebenfalls zu beobachtende Nekrose von Nierentubuli mit nachfolgendem akuten Nierenversagen nach Intoxikation wird auf den gleichen Mechanismus zurückgeführt, selten treten diese Schädigungen ohne gleichzeitige Leberzellbeteiligung auf.

Bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist innerhalb der ersten 6 h eine Magenspülung sinnvoll, durch intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. Cysteamin oder N-Acetylcystein möglichst in den ersten 8–12 h nach Intoxikation kann der zytotoxische Metabolit abgebunden werden. Bereits die Verdachtsdiagnose rechtfertigt eine intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren als Therapie der Wahl.

Langjährige Einnahme von Analgetika (vornehmlich Kombinationspräparate) erhöht das Risiko renaler Schädigungen (chronisch interstitielle Nephritis, atheromatöse Nierenarterienstenosen, Uroepithelkarzinome).

Paragangiome, intradurale extramedulläre

Synonyme

Chemodektome

Definition

Paragangiome sind intradurale, extramedulläre Tumoren der Cauda equina, die von den Paraganglienzellen ausgehen. Die Paragangiome, die von neurosekretorischen Zellen im Bulbus jugularis ausgehen, werden unter ► **Glomus-jugulare-Tumoren** (Chemodektome) besprochen.

Einleitung

Die Tumoren sind sehr selten und können das Filum terminale oder einzelne lumbale oder sakrale Nervenwurzeln betreffen, sie sind in aller Regel hormonell inaktiv [1].

Diagnostik

Kernspintomographisch lässt sich der Tumor im T2-gewichteten Bild als signalhyperintense Läsion mit deutlicher Kontrastmittelaufnahme in der T1-Wichtung nachweisen [1].

Therapie

Es handelt sich um benigne Tumoren des WHO-Grades I, die mit einer kompletten chirurgischen Resektion kurativ behandelt werden können [2]. Ob bei inkompletter Resektion Rezidive durch eine postoperative Radiatio verhütet werden können, ist angesichts der Seltenheit dieser Tumoren nicht zu beurteilen [1].

Literatur

1. Schlegel U (1998). Parangliome der Cauda equina. In: Schlegel U, Westphal M (Hrsg.). Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart New York 313.
2. Sonneland PR, Scheithauer BW, LeChago J et al. (1986) Paranglioma of the cauda equina region. Clinicopathologic study of 31 cases with special reference to immunocytochemistry and ultrastructure. Cancer 58:1720–1735.

Paragrammatismus

Definition

Syntaktische Störung bei ▶ **Aphasien** mit überschießenden, oft fehlerhaften Satzstrukturen.

Einleitung

Zwei Arten der Syntax (Lehre des Satzbaus) können bei Störungen der ▶ **Sprache** zusammenbrechen, die einander gegenübergestellt werden: Paragrammatismus und Agrammatismus. Beim Paragrammatismus liegt ein überschießender, überwiegend falscher Einsatz syntaktischer Regeln vor (Komplex angelegter Satzbau mit Satzteilverdoppelungen und Verschränkungen mit falschen Funktionswörtern und Flexionsformen), häufig Teilsymptom der ▶ **Wernicke-Aphasie**.

Differenzialdiagnose

Agrammatismus, sog. „Telegrammstil“: Syntaktisch stark reduzierte Sätze, häufig Fehlen von Präpositionen, Deklinationen, Konjugationen, z. B. Einwortsätze. Teilsymptom der motorischen (Broca-) ▶ **Aphasie**.

Paralyse, „paralyse des amants“

Synonyme

Proximale Medianusläsion

Definition

Druckschädigung des N. medianus am Oberarm, die durch den Druck des Kopfes des schlafenden Partners verursacht wird.

Einleitung

Die klinische Symptomatik entspricht einer proximalen Medianusläsion mit Parese der Un-

terarmpronatoren, Schwurhand beim Versuch des Faustschlusses und Sensibilitätsstörungen im Medianusversorgungsgebiet.

Differenzialdiagnose

Lässt sich eine Parese beider Pronatorenmuskeln nachweisen, so muss die Schädigung des N. medianus proximal des Ellenbogengelenkes liegen. In diesem Fall müssen andere proximale Medianusläsionen ausgeschlossen werden (Trauma, akzessorischer Processus supracondylaris humeri mit dem Struthers Ligament, inkomplette Plexusläsionen). Diagnostisch wegweisend ist die Anamnese [1].

Prophylaxe

Einschlafen mit dem Kopf auf dem Arm des Partners sollte vermieden werden.

Therapie

Die Druckläsion ist spontan reversibel. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Bei schwereren Paresen können krankengymnastische Übungsbehandlungen durchgeführt werden.

Nachsorge

Bei rezidivierenden Druckschädigungen sollte eine hereditäre ▶ **Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP)** ausgeschlossen werden.

Prognose

Die Prognose ist gut. In der Regel wird eine vollständige Restitution erreicht.

Literatur

1. Mumenthaler M, Schliack H (1987) Läsionen peripherer Nerven. Thieme, Stuttgart New York.

Paralyse, progressive

Synonyme

Dementia paralytica

Definition

In der Spätphase der ▶ **Syphilis** auftretende chronisch progrediente ▶ **Demenz**.

Einleitung

In etwa 8–10% der Fälle mit einer Latenz von ca. 10 Jahren auftretende Demenz, der eine chronische Polioenzephalitis des Großhirns,

insbesondere des Frontalhirns zugrunde liegt. Klinisch charakteristisch sind neben der Demenz, psychotische Symptome und eine entdifferenzierte Motorik sowie Pupillenstörungen. Bei gleichzeitigem Auftreten einer ▶ *Tabes dorsalis* spricht man von einer Taboparalyse.

Paralyse, progressive (supranukleäre)

▶ Parese, Blickparese, progressive supranukleäre (PSP)

Paramyotonia congenita

▶ Myotonie/myotone Syndrome, Paramyotonia congenita Eulenberg

Paraneoplastische Myotonie

Definition

Myotones Syndrom, das im zeitlichen Zusammenhang zu einem Tumorleiden auftritt.

Einleitung

Es sind bislang nur wenige Einzelfälle beschrieben. Teilweise geht die Myotonie dem Nachweis des Neoplasmas voraus. Klinisch besteht eine vermehrte Muskelsteifigkeit ähnlich den anderen myotonen Erkrankungen. Das EMG zeigt myotone Serien. Eine paraneoplastische Myotonie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die Myotonie nicht hereditär ist und erst im Erwachsenenalter manifest wird. Es sind mehrere pathophysiologische Erklärungen denkbar. Z. B. könnten Antikörper die Funktion der Ionenkanäle der Muskelmembran so beeinträchtigen, dass es zur vermehrten Erregbarkeit kommt. Es könnten aber auch über vom Tumor sezernierte trophische Faktoren z. B. embryonale Ionenkanäle exprimiert werden, die zur vermehrten Membranerregbarkeit beitragen.

Diagnostik

Klinische Untersuchung, Serum-CK, Elektromyographie, Tumorsuche (Thymom, Lymphom, Bronchialkarzinom etc.).

Therapie

Die Therapie des Tumorleidens steht im Vordergrund. Im Übrigen symptomatische Therapie ähnlich wie bei den anderen Myotonien.

Nachsorge

Bei Verdacht auf paraneoplastische Myotonie ggf. regelmäßige Verlaufsbeobachtung über Jahre nötig, um einen Tumor zu erfassen.

Prognose

Abhängig vom Verhalten des Tumors und dessen Ansprechen auf Therapie.

Paraneoplastische Syndrome

Synonyme

Paraneoplastic neurological disorders

Definition

Paraneoplastische Syndrome sind klinisch-pathologische Symptomenkomplexe, die überzufällig häufig in Assoziation mit einem bösartigen Tumor vorkommen und weder durch Invasion oder Metastasierung des Tumors noch durch therapeutische Eingriffe oder nosokomiale Infektionen erklärt werden können.

Einleitung

Die Ätiologie der paraneoplastischen Syndrome ist bisher nicht geklärt. Pathogenetisch werden ein Autoimmunprozess, Toxine, metabolische Veränderungen oder ein Virusinfekt diskutiert. Seit Beschreibung von hochspezifischen antineuronalen Antikörperreaktivitäten erscheint die Autoimmunpathogenese derzeit am wahrscheinlichsten (humorale Immunreaktion, zytotoxische T-Lymphozyten).

In der Regel sind die einzelnen paraneoplastischen Syndrome mit spezifischen Tumortypen assoziiert.

Diagnostik

Die paraneoplastischen Syndrome des Nervensystems können in einer sehr großen Heterogenität der Symptome und Beschwerden klinisch in Erscheinung („buntes klinisches Bild“) treten. Erschwert wird die klinische Diagnostik im Einzelfall dadurch, dass die Symptome zumindest initial fluktuieren und dem Primärtumor zum Teil um Jahre vorausgehen können.

Paraneoplastische Syndrome. Tab. 1: Neurologische Syndrome und die Wahrscheinlichkeit einer paraneoplastischen Ätiologie (nach R. Voltz)

Syndrom	Wahrscheinlichkeit	sinnvolle Ak	für	Paraneopl. Ursache, bei pos. Ak	Häufigste Tumore
LEMS	60%	Diagnosefindung anti-VGCC	Paraneopl. Ursache n.v.		SCLC
Subakute Kleinhirn- Degeneration	50%		Anti-Hu Anti-PCA-2 Anti-CRMP5/CV2 ANNA-3 Anti-Yo Anti-Ma2 Anti-Ri Anti-Tr	>95% >95% >95% >95% >95% >95% >95% >95%	SCLC SCLC SCLC, Thymom SCLC Ovar Hoden, Verschiedene Mamma M. Hodgkin
Opsoklonus/ Myoklonus (Kind)	50%		Anti-Hu	>95%	Neuroblastom
Opsoklonus/ Myoklonus (Erwachsene)	20%		Anti-Ri Anti-Hu Anti-Ma Anti-Ta	>95% >95% >95% >95%	Mamma SCLC Verschiedene Hoden
Dermato- Myositis	30%		n.v.		Ovar, Lunge, Pankreas
Subakute Sensible Neuropathie	20%		Anti-Hu Anti-Amphiphysin ANNA-3 Anti-CRMP5/CV2	>95% >95% >95% >95%	SCLC SCLC SCLC SCLC, Thymom
Limbische Enzephalopathie	20%		Anti-Hu Anti-Ta ANNA-3 Anti-CRMP5/CV2	>95% >95% >95% >95%	SCLC Hoden SCLC SCLC, Thymom
Myasthenia Gravis	15%		anti-AchR	90% (100%)	Thymom

Paraneoplastische Syndrome. Tab. 1: Neurologische Syndrome und die Wahrscheinlichkeit einer paraneoplastischen Ätiologie (nach R. Voltz) (Fortsetzung)

Syndrom	Wahrscheinlichkeit	sinnvolle Ak	für	Paraneopl. Ursache, bei pos. Ak	Häufigste Tumore
Sensomotorische Neuropathie	10%	anti-MUSK	Anti-Hu Anti-Amphiphysin Anti-CRMP5/-CV2	>95% >95% >95%	SCLC SCLC SCLC, Thymom
Encephalo-Myelitis	10%		Anti-Hu	>95%	SCLC
Visuelle Störungen	5%		Anti-Hu Anti-Recoverin	>95% >95%	SCLC Lunge
Stiff-person-Syndrom	5%	anti-GAD	Anti-Amphiphysin	>95%	Mamma

n. v. = nicht verfügbar; AchR = Acetylcholin-Rezeptor; Ak = Antikörper; CRMP = collapsin response mediator protein; GAD = Glutaminsäure Dehydrogenase; LEMS = Lambert Eaton Myasthenie-Syndrom; SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom; VGCC = Spannungsabhängige Kalziumkanäle

Bei klinischem Verdacht kann der Nachweis der antineuralen Antikörper sehr hilfreich sein. Bei Patienten ohne bisher bekannten Tumor, jedoch einem erwiesenen paraneoplastischen Syndrom ist die rasche Identifikation des zugrunde liegenden Tumors essentiell, jedoch im Einzelfall oft schwierig. Da die Immunantwort gegen den Tumor offensichtlich biologisch sehr aktiv ist, können die Tumore für lange Zeit histologisch klein bleiben. Wenn bei einem Ak-positiven Patienten ein Tumor detektiert wurde, welcher nicht zu dem bekannten Tumorspektrum passt, so muss an die Möglichkeit eines Zweitumors gedacht werden.

Therapie

1. Tumortherapie:

Die onkologische Therapie des Tumors ist die Hauptsäule der Behandlung neurologischer Komplikationen des paraneoplastischen Syndroms und sollte je nach Tumorart in enger Zusammenarbeit mit dem entsprechenden Fachkollegen bzw. Onkologen erfolgen.

2. Immunmodulation:

Die Immunmodulation des paraneoplastischen Syndroms mit Symptommanifestation am peripheren Nervensystem und Muskel (z. B. Neuromyotonie, LEMS, Myasthenia gravis pseudoparalytica, Dermatomyositis) erfolgt nach den etablierten Kriterien wie bei einer nicht neoplastischen Genese dieser Syndrome. Nur für die Verwendung von Immunsuppressiva wie Azathioprin besteht eine relative Kontraindikation.

Bei paraneoplastischen Erkrankungen des ZNS erscheint eine immunmodulatorische Therapie aufgrund der Hinweise für eine Autoimmunpathogenese ebenfalls indiziert. Leider zeigen die bisher verfügbaren Therapieoptionen (Plasmapherese, intravenöse Immunglobuline, Cyclophosphamid) nur limitierte Behandlungseffekte bei der Gesamtheit der Patienten.

empirisch

Aufgrund des Mangels an gut evidenzbasierten Daten wird pragmatisch eine Kortikosteroid-Pulstherapie wie bei der MS (500–1000 mg Methylprednisolon/d an 5 aufeinanderfolgenden Tagen i. v.) appliziert. Nach einer Zeit von ein bis zwei Wochen, in der ein Therapieerfolg der Kortikosteroid-Pulstherapie beurteilt werden

kann, sollte im negativen Behandlungsfall ein Zyklus mit intravenösen Immunglobulinen (2 g/kg Körpergewicht, verteilt über 2–5 d) erwogen werden (Cave: Erhöhte Thrombosegefahr).

Bei weiterhin negativem Therapieergebnis kann im Einzelfall eine Plasmapherese oder eine Cyclophosphamidtherapie durchgeführt werden. Eine Tumorprogression unter einer Immuntherapie wird bei der Mehrzahl der Patienten nicht beobachtet.

3. Symptomatische Therapie:

In Abhängigkeit der neurologischen Beschwerden stehen eine Vielzahl symptomatischer Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Diese sind in der Regel unabhängig davon, ob das neurologische Syndrom eine paraneoplastische oder eine andere Genese hat.

4. Erkrankungen siehe Tabelle 2.

Nachsorge

Eine engmaschige neurologische und onkologische Nachsorge ist erforderlich, insbesondere da die paraneoplastischen Syndrome einen fluktuierenden klinischen Verlauf aufweisen können.

Prognose

Prinzipiell abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Lokalisation des paraneoplastischen Syndroms sowie der Tumorklassifikation.

In seltenen Fällen wurde eine spontane Besserungen der neurologischen Symptome und sogar eine spontane Tumorregression beschrieben.

Literatur

1. Blaes F, Klotz M, Funke D et al. (2002). Disturbance in the serum IgG subclass distribution in patients with anti-Hu positive paraneoplastic neurological syndromes. *Eur J Neurol* 9:369–372.
2. Graus F, Vega F, Delattre JY (1992). Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 42:536–540.
3. Rauer S, Czygan M, Kaiser R (2002). Quantification of circulating anti-Hu antibody in serial samples from patients with paraneoplastic syndromes: possible correlation of antibody concentration and course of neurological symptoms. *J Neurol* 249: 285–289.
4. Stark E, Wurster U, Patzold U et al (1995). Immunological and clinical response to immunosuppressive treatment in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 52:814–818.
5. Sutton I, Winer JB (2002). The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci* 102:475–486.
6. Uchuy M, Graus F, Vega F et al. (1996). Intravenous immunglobulin therapy in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:388–392.
7. Verschuuren J, Dalmau J. (1998). Paraneoplastic neurological disorders. In: Antel J, Birnbaum G, Hartung HP. *Clinical Neuroimmunology*. Blackwell Science, London pp. 148–171.
8. Voltz R (2002). Paraneoplastic neurological syndromes: An update on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Lancet Neurology* 1:294–305.

Paraneoplastische Syndrome. Tab. 2: Symptomatische Therapieoptionen

Erkrankung	Symptomatische Therapie
Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	3,4-Diaminopyridin, Pyridostigmin
Opsoklonus	Clonazepam, Propranolol
Myoklonus	Trihexyphenidil, Benzatropin, Valproinsäure
Sensible Neuropathie	Carbamazepin, Amitriptylin
Limbische Enzephalitis	Antiepileptika, Antidepressiva
Myasthenia gravis	Pyridostigmin
Stiff-person-Syndrom	Diazepam, Clonazepam, Baclofen, Tizanidin, Vigabatrin, Botulinum Toxin
Neuromyotonie	Carbamazepin, Phenytoin

Paraparese, tropische spastische

Definition

Durch das „human T-lymphotropic virus type 1“ (HTLV-1) hervorgerufene chronische Meningomyelitis mit thorakalem Schwerpunkt.

Einleitung

Leitsymptome sind eine langsam über Jahre progrediente spastische Lähmung der Beine mit Tiefensensibilitätsstörung, häufig bestehen thorakolumbale Schmerzen. Der Erreger ist in Europa selten, Endemiegebiete sind Zentralafrika, die Karibik und Südjanpan.

Diagnostik

Liquoruntersuchung, Serologie.

Therapie

empirisch

Anhaltende Erfolge wurden durch Gabe von Interferon- α (6×10 U/die über 2 Wochen, danach $3 \times$ wöchentlich über 22 Wochen) berichtet.

Parapraxie

Definition

Als Ausdruck einer ideomotorischen ▶ **Apraxie** vorkommende, vom Gesamtentwurf der Bewegung unstimmmige motorische Handlung.

Paraproteinämie, Polyneuropathie

▶ Polyneuropathie, paraproteinämische

Parasitosen

Definition

Durch Lebewesen, die ganz (obligate Parasiten) oder teilweise (fakultative Parasiten) auf Kosten anderer Organismen leben, hervorgerufene Krankheiten.

Grundlagen

Für den Menschen wichtigen Parasiten: Viren und Bakterien, pflanzliche Parasiten (Fungi),

tierische Parasiten (Protozoen), Würmer und Arthropoden. Parasitosen sind in unseren Breiten sehr selten, zu den neurologisch relevanten Parasitosen gehören: ▶ **Pilzinfektionen des ZNS**, ▶ **Toxoplasmose**, ▶ **Amöbiasis**, ▶ **Menigitis**, ▶ **Zystizerkose**, ▶ **Echinokokkose**.

Parasomnie

Definition

Hierbei handelt es sich um Störungen des Erwachens (arousal), des partiellen Erwachens oder des Schlafstadienwechsels.

Einleitung

In folgender Übersicht erfolgt eine Einteilung der Parasomnien:

1. Aufwachstörungen
 - Schlaftrunkenheit
 - Schlafwandeln
 - Pavor nocturnus
2. Störungen des Schlaf-Wach-Übergangs
 - Jactation capitis nocturna
 - Einschlafzuckungen
 - Sprechen im Schlaf (Somniloquie)
 - nächtliche Wadenkrämpfe
3. REM-Schlaf-assoziert
 - Alpträume
 - Schlaflähmung (s. Narkolepsie)
 - Störungen der Erektion im Schlaf
 - REM-Schlaf-abhängige Asystolie (Sinusarrest)
 - Verhaltensstörung im REM-Schlaf (abnormes Traumverhalten)
4. Sonstige Parasomnien
 - Bruxismus (Zähneknirschen)
 - Enuresis nocturna
 - gutartiger Schlafmyoklonus beim Neugeborenen
 - plötzlicher Kindstod (SIDS)

Differenzialdiagnose

Zur Differenzialdiagnose insbesondere von nächtlichen epileptischen Anfällen ist eine polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor notwendig.

Therapie

Je nach zugrundeliegender Störung erfolgt eine gezielte spezifische oder symptomatische Therapie.

Parästhesie

Definition

Spontan auftretende sensible Reizerscheinungen, die ohne externe Berührung auftreten und sich als Kribbeln, Brennen, Ameisenlaufen oder Gefühl des Eingeschnürtseins manifestieren. Parästhesien sind ein typisches Symptom einer Polyneuropathie, werden aber auch bei zentralen Läsionen (z. B. Entmarkungsherden) beobachtet.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der diagnostizierten Grunderkrankung. Symptomatisch können neben schmerzdistanzierenden Maßnahmen (Amitriptylin oder Doxepin 25–150 mg, Carbamazepin, Gabapentin 3×100–600mg) auch nichtmedikamentöse Maßnahmen wie abendliche Wechselfußbäder durchgeführt werden.

Parese, Abduzensparese

- ▶ Nervus abducens, Läsion

Parese, Bauchdeckenmuskulatur

- ▶ Bauchdeckenmuskulatur, Paresen

Parese, Fazialisparese

- ▶ Nervus facialis, Läsion

Parese, Obturatoriusparese

- ▶ Nervus obturatorius, Läsion

Parese, Okulomotoriusparese

- ▶ Nervus oculomotorius, Läsion

Parese, Trochlearisparese

- ▶ Nervus trochlearis, Läsion

Parese, Zwerchfellparese

- ▶ Zwerchfellparese

Parinaud-Syndrom

Definition

Vertikale Blickparese nach oben zusammen mit Konvergenzparese, lichtstarren Pupillen.

Einleitung

Vertikale Blickparese nach oben zusammen mit Konvergenzparese. Ätiologisch kommen Schädigungen des dorsalen Mittelhirnes bei z. B. mesenzephalen Entzündungen, Pinealistumoren oder mesenzephalen Tumoren in Frage.

Parkbanklähmung

Synonyme

Schlafähmung, paralysie des ivorgnes, Radialisdrucklähmung am Oberarm

Definition

Schädigung des N. radialis am Oberarm durch anhaltenden Druck im Schlaf, entweder durch besonders tiefen Schlaf (z. B. nach Alkoholgenuss, Schlafmittel), durch ungünstige Lagerung des Armes auf harter Unterlage (z. B. Parkbank oder auch intraoperativ), bei schlechter Beweglichkeit (M. Parkinson) oder auch bei besonderer Vulnerabilität des Nerven, z. B. hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (HNPP).

Einleitung

Symptomatik der (oft kompletten) Radialisparese mit Fallhand ist beim Erwachen voll ausgebildet, oft beim Anziehen bemerkt. M. trizeps nicht betroffen, aber M. brachioradialis.

Diagnostik

Typische Anamnese und Klinik (Cave: Verwechslung mit zentraler Handstreckerparese). Elektrophysiologie: Bei frischer Parese lediglich verminderte oder fehlende Willküraktivität. Leitungsblock am Oberarm. Im Verlauf nur bei axonaler Degeneration pathologische Spontanaktivität, frühestens nach 10–14 Tagen.

Therapie gesichert

Prognose der Drucklähmungen ist gut, Rückbildung oft nach wenigen Tagen, spätestens innerhalb einiger Wochen. Keine spezifische Therapie erforderlich [1].

empirisch

Ggf. zur Unterstützung Krankengymnastik.

unwirksam/obsolet

Reizstrom, Elektrotherapie.

Nachsorge

Klinische und elektrophysiologische Verlaufskontrolle der Regeneration.

Prognose

Gut. Nahezu immer komplette Restitution, nur in Einzelfällen schwerere axonale Degeneration mit bleibenden Defiziten.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Vermeidung der Exposition (adäquate Lagerung im Schlaf, verminderte Alkoholzufuhr).

Literatur

1. Mumenthaler M, Schliack H (1987) Läsionen peripherer Nerven. Thieme, Stuttgart New York.

salen Degeneration (CBD) gemeinsam, dass charakteristische neuropsychologische Defizite typisch für die Krankheit sind. Bei der PSP entwickelt sich meist eine subkortikale Demenz und bei der CBD Zeichen kortikaler Dysfunktion wie Apraxie.

Daneben kommen Parkinson-Plus-Syndrome mit Demenz bei der Lewy-Body-Demenz, spät im Verlauf bei der Alzheimer-Demenz, bei der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie und beim Normaldruck-Hydrozephalus vor.

Parkinson-Syndrom

Synonyme

Akinetisch-rigides Syndrom

Definition

Das Vorliegen einer Minimalkombination aus 4 motorischen Kardinalsymptomen bestimmt die klinischen Diagnosekriterien des Parkinson-Syndroms (Parkinsonismus).

Es handelt sich dabei, um eine charakteristische Bewegungsverlangsamung oder Bradykinese, eine Erhöhung des Muskeltonus, Rigidität, einen typischen asymmetrischen distalen Extremitätentremor und eine Störung der reflektorischen posturalen Ausgleichsbewegungen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht (posturale Reflexe).

Für die Parkinson-Krankheit im eigentlichen Sinne (► Parkinson-Syndrom, idiopathisches (IPS)) werden die Kardinalsymptome durch positive Diagnose- und Ausschlusskriterien ergänzt und damit enger gefasst.

Einleitung

Die ► Hyperkinesen umfassen eine Reihe von Bewegungsstörungen wie Tremor, Dystonie, Athetose, Tics, Myoklonus, Dyskinesien und Ballismus. Komplexere Hyperkinesen, wie das Restless-Legs-Syndrom oder die Hyperekplexie lassen sich wiederum meist auf diese Grundsyndrome reduzieren.

Akinetisch-rigide Syndrome oder Parkinson-Syndrome (Parkinsonismus, Parkinsonoid) zählen zu den ► Hypokinesen. Diese Diagnose kann gestellt werden, wenn Bradykinese (Aki-

Parkinson-Plus

Definition

Den Parkinson-Plus-Syndromen ist gemeinsam, dass die Symptomatik über die eines ► idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) hinaus geht; d. h. es kommen zusätzliche neurologische Zeichen neben den Kardinalsymptomen Akinese, Rigor, Tremor und/oder posturale Instabilität hinzu.

Zum Beispiel ist der ► progressiven supranukleären Blickparese (PSP) und der ► kortikoba-

nese) und eines der folgenden Symptome vorliegt:

- Ruhetremor (4–6 Hz).
- Rigor.
- Haltungsinstabilität.

An erster Stelle ist das ► **idiopathische Parkinson-Syndrom** (IPS, primäres Parkinson-Syndrom, Parkinson-Krankheit, Morbus Parkinson) zu nennen, das wegen seiner Häufigkeit und klinischen Relevanz ausführlich in einem eigenen Kapitel dieses Buches behandelt wird.

Vom idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im engeren Sinne abzugrenzen sind die sekundäre Parkinson-Syndrome und Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen. Für letztere wird auch der Begriff der atypischen Parkinson-Syndrome oder ► **Parkinson-Plus-Syndrome** verwendet. Das Plus soll auf das Vorhandensein zusätzlicher, bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom nicht im Vordergrund stehende klinische Symptome hinweisen, wie beispielsweise Demenz, Ataxie oder vegetative Störungen.

Leitsymptom des Parkinsonismus ist die Bewegungsverarmung. Es lassen sich dabei drei Komponenten differenzieren:

- Eine Bewegungsverlangsamung oder Bradykinese.
- Eine Verminderung der Bewegungsamplituden und Spontanbewegungen oder Hypokinese.
- Eine Hemmung der Bewegungsinitiation oder Akinese.

Im klinischen Sprachgebrauch werden die drei genannten Begriffe häufig synonym und austauschbar verwendet. Die Begriffe Bradykinese und Hypokinese werden der vorwiegenden Symptomatik zumeist gerechter, da die Akinese eher einen Endzustand (akinetische Krisen) beschreibt.

Die Bradyhypokinese zeigt sich am deutlichsten bei wiederholter Ausführung rascher, repetitiver Bewegungen: z. B. Supinations-Pronations-Bewegungen an der oberen Extremität, Faustöffnen und Faustschluss, Tippen des Zeigefingers auf dem Daumen, Tippen mit der Ferse auf den Boden in sitzender Position. Außerdem äußert sich Bradyhypokinese in einem Verlust an Spontanmotorik wie Gestik, vermindertes Mitschwingen der Arme beim Gehen oder einem schlurfendem kleinschrittigen Gang, spontaner Gesichtsmotorik (Hypomi-

mie), zunächst als einseitig ausgeprägte Verminderung von Mundwinkelexkursionen bei Ausdrucksbewegungen („Pokerspieler-Gesicht“) und ein- oder beidseitiger Verminderung der Lidschlussfrequenz. Die Stimme verliert an Volumen und wird im Verlauf heiser und monoton (Hypophonie). Für den Patienten äußert sich Bradykinese als mangelnde Geschicklichkeit und Flüssigkeit von alltäglichen Bewegungen wie z. B. Ankleiden, Zähneputzen, Rasieren, Zuknöpfen, Schrauben drehen, Bedienung einer Computer-Tastatur und beim Schreiben mit zunehmender Verkleinerung des Schriftbildes (Mikrographie).

Schwierig ist die Abgrenzung der verschiedenen Parkinson-Syndrome untereinander, insbesondere die Differenzierung vor allem in den ersten Krankheitsjahren des idiopathischen Parkinson-Syndroms von anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen wie die der ► **Multisystematrophien (MSA)**. Weniger differenzialdiagnostische Probleme bereiten die ► **progressive supranukleäre Paralyse (PSP)**, neuropathologisches Synonym: Steele-Richardson-Olszewsky-Syndrom), die ► **kortikobasale Degeneration (CBD)** sowie die diffuse Lewy-Körperchen-Demenz.

Von den hyokinischen Syndromen abzugrenzen sind psychomotorische Verlangsamung bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Depression, Paresen, motorischer Neglekt, Frontalhirnsyndrome mit vermindertem Antrieb (Abulie) und Gangstörungen bei älteren Menschen (frontale Gangstörungen, subkortikales Dysequilibrium, vorsichtige Gang des älteren Menschen, bei PNP). Die sogenannten frontalen Gangstörungen führen häufig zu diagnostischen Fehlinterpretationen in Richtung idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), kommunizierendem Hydrozephalus und der subkortikalen arteriosklerotischen Encephalopathie, wenn die weiteren typischen Symptome wie dementielle Entwicklung oder Blaseninkontinenz noch fehlen.

Diese Krankheitsbilder führen zu einer vordergründig parkinsonartigen Gangstörung, die aber bei genauer Beobachtung gut von derjenigen bei Parkinson-Syndromen abgrenzbar ist. Das Gangbild ist kleinschrittig und von ausgeprägten Startschwierigkeiten und Blockaden (► **Magnetgang**) geprägt. Anders als bei Parkinson-Patienten ist die Schrittbasis infolge begleitender Gleichgewichtsstörungen verbreitert, die Gleichgewichtsstörungen ausgeprägter als jene

des IPS, und die Beweglichkeit der oberen Körperhälfte, wie die Gestik, das Mitschwingen der Arme beim Gehen und die Haltung des Rumpfes, sind in der Regel normal. In der amerikanischen Literatur ist für diese Symptomkonstellation daher der Begriff des „Parkinsonismus der unteren Körperhälfte“ („lower body parkinson“) verwendet worden.

Dopaminergika helfen diesen Patienten nicht; im Gegenteil sind bei diesen Patienten von einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber zentralen Nebenwirkungen in Form von Verwirrtheit und Halluzinose belastet.

Bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus kann sich die Gangstörung nach einer diagnostischen Liquorpunktion mit Entnahme von 50–100 ml Liquor innerhalb von 24 Stunden vorübergehend dramatisch verbessern. In solchen Fällen besteht eine Indikation zur Shunt-Operation.

Zum Parkinson-Syndrom gehört der Rigor, der durch einen charakteristischen, zähen und gleichmäßigen Widerstand (wie beim Biegen eines Bleirohres) charakterisiert ist. Durch Anforderung mit der anderen Extremität spiegelbildliche Bewegungen durchzuführen oder einen Gegenstand wie eine Armlehne fest zu umgreifen, lässt sich der Rigor in der untersuchten Extremität bahnen. Die bei passiver Bewegung einer Extremität getestete Tonuserhöhung kann durch das sogenannte Zahnradphänomen rhythmisch unterbrochen werden. Die Muskeldehnungsreflexe können bei der Parkinson-Krankheit auf der betroffenen Seite lebhafter auslösbar sein.

Im Unterschied zur Spastik ist der erhöhte Dehnungswiderstand der Muskulatur bei der Rigorität geschwindigkeits- und winkelunabhängig. Typisch für die Spastik ist ein einschließender Widerstand gegen passive Drehung bei schneller Beugung in einem Gelenk, wobei es im Verlauf der Bewegung zu einem plötzlichen Nachlassen dieses Widerstandes kommt (sogenanntes Klappmesser-Phänomen). Hierdurch und auch aufgrund der zusätzlich bei Spastik nachweisbaren weiteren Zeichen einer Läsion der Pyramidenbahn ist sie klinisch leicht von Rigor zu unterscheiden.

Diagnostik

Ein Parkinson-Syndrom kann bei Vorliegen von Bradykinese und einem der folgenden Sympto-

me diagnostiziert werden: Rigor, Ruhetremor oder Haltungsinstabilität (gestörte Stellreflexe).

Parkinson-Syndrom, idiopathisches (IPS)

Synonyme

Morbus Parkinson, primäres Parkinson-Syndrom

Definition

Das idiopathische Parkinson-Syndrom, der Morbus Parkinson im engeren Sinne, ist durch spezifische klinische Kriterien und der Degeneration von Dopaminneuronen unter Bildung intrazellulärer Einschlusskörper (Lewy-Körper) in der Substantia nigra, Pars compacta gekennzeichnet.

Einleitung

Das Vorliegen einer Minimalkombination aus 4 motorischen Kardinalsymptomen bestimmt die klinischen Diagnosekriterien des **Parkinson-Syndroms** (Parkinsonismus). Es handelt sich dabei um eine charakteristische Bewegungsverlangsamung oder Bradykinese, eine Erhöhung des Muskeltonus, Rigorität, einen typischen asymmetrischen distalen Extremitätentremor und eine Störung der reflektorischen posturalen Ausgleichsbewegungen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht (posturale Reflexe).

Für die Parkinson-Krankheit im eigentlichen Sinne werden die Kardinalsymptome durch positive Diagnose- und Ausschlusskriterien ergänzt und damit enger gefasst:

Diagnostik

Ein für das IPS pathognomonischer biochemischer, genetischer oder neuroradiologischer/nuklearmedizinischer Befund fehlt bisher. Die Diagnose ist deshalb klinisch zu stellen.

Bei bis zu 20% der klinisch als Parkinson-Krankheit diagnostizierten Fälle von Parkinson-Syndromen liegt neuropathologisch eine progressive supranukleäre Parese (PSP), eine Multisystematrophie (MSA), eine Alzheimer-Krankheit oder ein Multiinfarktgeschehen vor [6].

1. Differenzialdiagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms:

Parkinson-Syndrom, idiopathisches (IPS). Tab. 1: Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms = IPS (Synonyme: Morbus Parkinson, Parkinson-Krankheit, primäres Parkinson-Syndrom) nach UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria [6]

1. Lässt sich ein Parkinson-Syndrom (Parkinsonismus) diagnostizieren?
Schritt Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit Verlangsamung und Amplitudenreduktion bei Bewegungen) und eines der folgenden Leitsymptome:
 - Ruhetremor (4–6 Hz).
 - Rigor.
 - Haltungsinstabilität (gestörte posturale Reflexe), die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebellare oder propriozeptive Störungen erklärbar ist.
2. Liegen Ausschlusskriterien für ein IPS vor?
Schritt
 - Anamnestisch: Apoplektiformer Verlauf.
 - Anamnestisch: Schädel-Hirn-Trauma.
 - Anamnestisch: Enzephalitis.
 - Okulogyre Krisen.
 - Remissionen.
 - Neuroleptika bei Beginn der Symptome.
 - Mehr als ein Verwandter mit Parkinson-Syndrom.
 - Ausschließlich einseitige Zeichen nach 3 Jahren.
 - Supranukleäre Blickparese.
 - Zerebellare Zeichen.
 - Früh ausgeprägte autonome Störungen.
 - Positives Babinski-Zeichen.
 - Tumor oder Hydrozephalus communicans im CCT.
 - Frühe Demenz mit Sprach-, Gedächtnisstörungen und Apraxie.
 - Fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von L-Dopa (wenn Malabsorption ausgeschlossen wurde).
 - MPTP.
3. Liegen prospektive positive Kriterien für ein IPS vor?
Schritt (3 oder mehr erforderlich für die Diagnose eines „definite Parkinson disease“).
 - Einseitiger Beginn.
 - Ruhetremor.
 - Progressive Erkrankung.
 - Persistierende Seitenasymmetrie im Verlauf.
 - Sehr gutes Ansprechen (70–100%) auf L-Dopa.
 - Schwere dopainduzierte Dyskinesien.
 - Positiver L-Dopa-Effekt länger als 5 Jahre.
 - Verlauf >10 Jahre.

Am schwierigsten ist in den ersten Jahren nach Beginn der Erkrankung die Abgrenzung eines IPS von der häufigen ► **Multi-systematrophie (MSA)**, der ► **progressiven supranukleären Paralyse (PSP)** und der seltenen ► **kortikobasalen ganglionären Degeneration (CBD)**. Bei Patienten unter 50 Jahren muss eine Kupferstoffwechselstörung (Morbus Wilson, ► **Wilson-Erkrankung**) ausgeschlossen werden. Hervorzuheben wegen der Möglichkeit der Prävention und seiner Häufigkeit ist das medikamentöse Parkinson-Syndrom (► **Parkinson-Syndrom,**

pharmakogenes), welches insbesondere bei älteren Patienten mehr als ein Jahr nach Absetzen der kausativen Pharmaka (Neuroleptika, Metoclopropamid, Antivertiginosa vom Neuroleptikatyp oder sogenannten „durchblutungsfördernden Mittel“, den Kalziumantagonisten vom Flunarizin-Cinnarizin Typ) persistieren kann.

Rigorbedingte schmerzhaftes Sensationen an der proximalen oberen Extremität werden häufig als rheumatisches „Schulter-Arm-Syndrom“ (mindestens 8%) fehlinterpretiert. Probleme bei Tremor-Syndromen der Hände

sind in Anbetracht der Häufigkeit von essenziellem Tremor nicht selten. An die Fehleinschätzung von initialen Phasen der Parkinson-Krankheit mit motorischer Verlangsamung, Hypomimie und depressiver Verstimmung als endogene Depression muss ebenfalls gedacht werden. Besonders häufig ist die Fehldiagnose einer frontalen Gangstörung (bei SAE oder NPH). Das Fehlen von Hyomimie oder Akinese der Arme bei einer apraktischen Gangstörung erleichtert die Differenzierung. Deswegen wird vom „Parkinson-Syndrom“ der unteren Körperhälfte (► **Parkinson-Syndrom, „lower body“-Parkinson**) gesprochen.

2. Zusatzuntersuchungen:

Die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) wird klinisch gestellt. Bildgebung, pharmakologische Tests und neurophysiologische Untersuchungen dienen der Differenzierung des IPS von anderen neurodegenerativen Syndromen sowie von parkinsonähnlichen Gangstörungen bei kommunizierendem oder sogenanntem Normaldruck-Hydrozephalus (NPH) und subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie (SAE).

3. Strukturelle Bildgebung:

CCT und MRT sind beim IPS unauffällig. Zur Abgrenzung von atypischen Parkinson-Syndromen bei strukturellen Basalganglienläsionen, zum Nachweis eines NPH oder einer SAE im Krankheitsverlauf sollte jedoch einmal eine zerebrale Bildgebung erfolgen. Bei Patienten mit MSA-C (C für cerebellar, früher als OPCA-Typ bezeichnet) finden sich schon frühzeitig Zeichen der Kleinhirnatrophie, während MSA-P-Patienten (P für Parkinson, nach älterer Nomenklatur als SND-Typ aufgeführt), in T2-gewichteten oder FFE-gewichteten Sequenzen Hypointensitäten in den dorsalen zwei Dritteln des Putamens aufweisen.

4. Funktionelle Bildgebung:

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mittels ^{18}F -Dopa als Tracer erlaubt unter bestimmten Bedingungen die präklinische Diagnose der Parkinson-Krankheit. Die Methode kann den Verlust präsynaptischer dopaminergischer Nervenendigungen im Striatum direkt und quantitativ darstellen. Sie steht für eine breite klinische Anwendung jedoch nicht zur Verfügung und ihr Aufwand kann die Anwendung nur für spezifi-

sche wissenschaftliche Fragestellungen rechtfertigen.

Die Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) ist im Vergleich zu PET verbreiteter und nicht so aufwendig. Unter Verwendung von ^{123}I -Iodo-Benzamid (IBZM) als Tracer können Veränderungen der striatalen Dopamin-D₂-Rezeptoren mittels SPECT nachgewiesen werden. Damit lassen sich nach Dopaminergikakarenz Parkinson-Syndrome untereinander differenzieren. Präsynaptische SPECT-Tracer des Dopamintransporters wie ^{123}I -Iodo-Beta-CIT und ^{123}I -Iodo-IPT (DAT-Scan) sind für die Differenzialdiagnostik essentieller Tremor versus Parkinson-Syndrom bei de-novo-Patienten hilfreich.

5. Pharmakologische Untersuchungen:

Ein positiver L-Dopa- oder Apomorphin-Test spricht für das Vorliegen einer Parkinson-Krankheit mit gutem Ansprechen auf eine L-Dopa-Therapie. Verwendet werden hierzu eine Testgabe von 200 mg L-Dopa mit Decarboxylashemmer peroral (am schnellsten mit löslichen L-Dopa-Tabletten) oder der mittels subkutaner Injektion durchgeführte Apomorphin-Test (1,5–5 mg subkutan nach 24stündiger Vorbehandlung mit 3×20 mg Domperidon (Motilium[®]) in Testschritten zu 1,5, 2,5, 3,5 und 5 mg).

Ein negativer L-Dopa- oder Apomorphin-Test schließt zwar ein IPS nicht aus, sollte aber stets Anlass für differenzialdiagnostische Überlegungen sein.

Der L-Dopa-Test auf nüchternen Magen nach Vorbehandlung mit Domperidon ist dem Apomorphin-Test in den meisten Fällen vorzuziehen, da Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit nicht so ausgeprägt sind wie bei der Verwendung von Apomorphin. Die Sensitivität und Spezifität des L-Dopa Testes ist mit dem Apomorphin-Test vergleichbar [5].

6. Neurophysiologische Untersuchungen:

Mit der transkraniellen Magnetstimulation können die kortikospinalen Bahnen untersucht werden. Beim IPS sind diese intakt, sodass abnormale Befunde an Parkinson-Plus-Syndromen denken lassen sollten. Auffälligkeiten beim IPS lassen sich bei Untersuchung der bei isometrisch vorgespannten Zielmuskeln nachfolgenden Signalstille finden. Diese kortikale „silent period“ ist bei Parkinson-Patienten als Ausdruck einer Stö-

rung der kortikalen Hemmfunktionen verkürzt und wird durch Dopaminergika und Pallidum-Stimulation verlängert. Außerdem ist bei IPS die Fazilitationsperiode pathologisch verlängert. Die Messung der kortikalen „silent period“ und der Fazilitationsperiode tragen jedoch wenig zu differenzialdiagnostischen Überlegungen bei.

Die Long-loop-Reflexe (LLR; z. B. Stimulation mit 3 Hz am N. medianus bei leichter Vorinnervation an der motorischen Schwelle löst vier Reflexantworten aus: Hofmann, LLR 1, 2 und 3) sind bei IPS eher gesteigert in den Amplituden. Bei Huntington-Krankheit (DD: Westphal-Variante, juveniler Parkinson) fehlen die LLR oder sind vermindert. Bei der kortikobasalen Degeneration finden sich vergrößerte LLR 1.

Die Posturographie zusammen mit einer Ganganalyse helfen Gangstörungen und Standunsicherheit zu objektivieren. Diese Verfahren kommen bei der Differenzialdiagnose zwischen Parkinson-Syndrom der unteren Körperhälfte (frontaler Gangstörung) und IPS, insbesondere bei betagteren Patienten, gelegentlich zu Nutze und sind für die Verlaufskontrolle wertvoll.

Bei Patienten, die primär wegen ihrer parkinsonähnlichen Gangstörung vorgestellt werden, liegt häufig eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) vor. Deswegen sollte eine Abklärung des zerebrovaskulären Status mittels Dopplersonographie durchgeführt werden.

Die Elektromyographie spielt eine sehr untergeordnete Rolle in der Abklärung des IPS. Eine Ausnahme stellt das Sphinkter-EMG dar. Floride Denervierung spricht gegen ein IPS und für eine MSA. Die zunehmend kritisierte mangelhafte Trennschärfe im individuellen Fall weisen allerdings auf eine Überbewertung dieser für Patienten unangenehmen Untersuchung hin. Bezüglich der Rolle der Oberflächen-EMG zur Tremordifferenzierung, ► **Tremor**.

Evozierte Potentiale haben kaum einen Stellenwert in der Routinediagnostik des IPS. Mit speziellen Reizmustern höherer Ortsauflösung lassen sich in den VEP Latenzverzögerungen nachweisen. Dies entspricht der eingeschränkten visuellen Kontrastwahrnehmung und Farbdiskriminierung beim IPS.

Therapie

Basis der Therapie des IPS ist die Dopamin-Substitution durch die Gabe der Dopamin-Vorläufersubstanz Dopa und der Gabe direkt wirksamer Dopaminagonisten.

Ein eindeutiges Ansprechen auf diese Medikamente gilt als eines der wesentlichen diagnostischen Kriterien [4, 6]. Dopa wird immer in Kombinationspräparaten mit einem Decarboxylasehemmer (Carbidopa, Benserazid) zugeführt und ist weiterhin nach Gesichtspunkten der Evidenz-basierten Medizin das wirksamste Parkinson-Medikament [8].

Allerdings ist Dopa mit vermehrten motorischen Komplikationen im Langzeitverlauf assoziiert. Die Dopa Monotherapie führt nach 5 Jahren bei über 50 % der Patienten zu motorischen Wirkungsschwankungen, zunächst verkürzter Wirkdauer einzelner Dopa-Gaben, dann Dyskinesien und Off-Phasen. Jüngere Patienten sind wegen des zu erwartenden längeren Verlaufes von diesen Komplikationen am meisten betroffen. Daher wird versucht, den Verlauf der Krankheit bei jüngeren, ansonsten gesunden Patienten mit einem Hinauszögern der Dopa-Therapie durch eine initiale Dopaminagonisten-Monotherapie günstig zu beeinflussen. Multimorbide und „ältere“, über 70 Jahre alte Patienten sollten mit im Allgemeinen verträglicheren und schneller wirksamen Dopa-Präparaten behandelt werden.

Wesentliche Weichenstellung für die Langzeittherapie und einer möglichen Prophylaxe motorischer Spätkomplikationen geschieht nach Diagnosesicherung des IPS zum Zeitpunkt der medikamentösen Ersteinstellung. Hier muss gemeinsam mit jedem Patienten individuell entschieden werden, ob mit einer initialen Monotherapie begonnen wird und welches Präparat in der Anfangsphase zum Einsatz kommt. Faktoren, die diese Entscheidung beeinflussen sind unter anderem Compliance und soziale Situation, insbesondere auch die Frage, ob die Berufsfähigkeit durch das IPS gefährdet ist. In dieser Situation ist eine möglichst rasche Symptomlinderung entscheidend.

Im Allgemeinen sollte nicht für Patienten entschieden werden, sondern die ärztliche Aufgabe liegt darin, Patienten auf die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen aufmerksam zu machen. Dies kann in Anbetracht einer chronischen Erkrankung über drei ambulante Vorstel-

lungen erfolgen und zu unterschiedlichen Entscheidungen führen. Ein jüngerer 45-jähriger Parkinson-Patient kann sich hier gegen Dopa als initiale Therapie im Rahmen einer lebenslangen Erkrankung trotz Behinderung im Beruf entscheiden. Bei einem 75-jährigen Patienten kann das Ziel hingegen sein, möglichst rasch ein normales Leben mit L-Dopa zu führen und sich nicht über die Zukunft zu sorgen.

Die Verträglichkeit ist bei der Einstellung von „älteren“ (>60–75) und polymorbiden Patienten zu beachten. Bei solchen Patienten sollte ein Ansprechen auf L-Dopa zunächst erwiesen worden sein und aufgrund der besseren Verträglichkeit in erster Linie L-Dopa zum Einsatz kommen. „Cocktails“ aus mehreren Parkinson-Mitteln sind gerade bei polymorbiden oder kognitiv eingeschränkten Patienten problematisch im Hinblick auf potentielle psychiatrische und internistische Komplikationen.

1. L-Dopa mit peripherem Decarboxylasehemmer

Die Dopa-Dosis ist individuell und dem Verlauf anzupassen. Zu Beginn wird in der Regel mit 3 Tagesdosen à 50 mg Dopa eingeschlichen. Anschließend wird in 3–7-tägigen Intervallen in 50–100 mg Schritten bis zum Auftreten einer befriedigenden Wirkung gesteigert.

Zu Beginn der Erkrankung reicht es aus, die Tagesdosis auf drei Einnahmen zu verteilen. Im weiteren Krankheitsverlauf muss die Tagesdosis häufig auf 6 und mehr Einnahmen während des Tages verteilt werden. Die kurze Halbwertszeit von Dopa (etwa 1,5 Stunden) erfordert diese Dosierungsfrequenz und prädisponiert zu weiteren Wirkungsschwankungen im Tagesverlauf. Es sind daher L-Dopa Präparate mit langsamer Wirkstofffreisetzung (Madopar[®] Depot, Nacom[®] Retard) entwickelt worden, deren Hauptindikationen heute einfache Wirkungsschwankungen und die nächtliche Akinesie darstellen. Bei Patienten mit Dyskinesien sollten keine Dopa-Präparate mit langsamer Wirkstofffreisetzung eingesetzt, sondern wegen der besseren Steuerbarkeit Standard-Dopa-Präparate favorisiert werden.

2. Dopaminagonisten: Ergot- und Nicht-Ergot-Derivate

Sieben verschiedene orale Dopaminagonisten stehen zur Verfügung. Sie sind für die initiale Monotherapie (bisher nur

Bromocriptin, Ropinirol, Cabergolin, Pergolid) und als Zusatzmedikation zur Dopa-Behandlung zugelassen. Die Dopaminagonisten gehören entweder der Gruppe der Ergot-Alkaloide oder der Gruppe der Nicht-Ergot-Derivate an.

Sie unterscheiden sich in ihrer Halbwertszeit (2–65 Stunden), Rezeptoraffinität, Nebenwirkungsprofil und der Dauer der Aufdosierung (3–10 Wochen, Tab. 2).

Studien zur initialen Monotherapie mit Dopaminagonisten zeigten eine gegenüber L-Dopa deutlich verminderte Inzidenz von Spätkomplikationen wie Dyskinesien [9, 12]. Exogene Psychosen treten unter Dopaminagonisten allerdings häufiger als unter Dopa auf. Durch ihre direkte Wirkung auf periphere Dopaminrezeptoren führen Dopaminagonisten im Vergleich zu Dopa häufiger zu unerwünschten peripheren Effekten wie orthostatischer Hypotension gelegentlich mit Synkopen, Übelkeit und Erbrechen.

Die Aufdosierung muss für die verschiedenen Dopaminagonisten langsam erfolgen: Einzelheiten zur Anfangsdosis, Aufdosierung, Aufdosierungsschritte, Darreichungsformen, anzustrebenden Tagesdosen in Kombination bzw. Monotherapie sind aus Tab. 2 zu entnehmen. Die dargestellten Dosissteigerungen gelten als Leitlinien und sind der Verträglichkeit anzupassen.

In den jüngeren großen Studien zur initialen Monotherapie mit Cabergolin [13], Ropinirol [12] und Pramipexol konnte gezeigt werden, dass die Verträglichkeit mit Ausnahme von psychiatrischen Nebenwirkungen bei adäquater Aufdosierung und die Wirksamkeit in den ersten Jahren der Krankheit dem Dopa fast als gleichwertig anzusehen ist. Ropinirol konnte eine Verzögerung im Auftreten von Dyskinesien im Vergleich zu Dopa in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eindeutig belegen. Cabaseril erlaubt aufgrund seiner langen Halbwertszeit eine einmalige Tagesgabe. Beim Pramipexol werden spezifische tremorlytische und antidepressive Effekte diskutiert.

3. Parenteraler Dopaminagonist: Subkutanes Apomorphin für Off-Phasen

Apomorphin, das D1- und D2-Rezeptoren gleichermaßen stimuliert und damit dem

Parkinson-Syndrom, idiopathisches (IPS). Tab. 2: Orale Dopaminagonisten: Pharmakologie und ihre Darreichungsformen, modifiziert nach [3]

Wirkstoff	Handelspräparate	Rezeptor-Spezifität	HWZ	Tagesdosis in mg und ihre Aufdosierung	Empfohlene Dosis bei Kombination mit L-Dopa	Monotherapie
		Dopamin	5-HT	[h]	Initiale Dosis und Aufdosierung	
HWZ = Halbwertszeit; NA= Noradrenalin; 5-HT= Serotonin						
Ergol-Dopaminagonisten						
Bromocriptin	A: Umprel [®] , Ch: Parlo-del [®] , Sero-cryptin [®] , D: Pravidel [®] , Kirim [®] , Tbl. zu 2,5 mg; Kaps. zu 5 mg und 10 mg.	D2	+	3-6	1.-2. Tag abends 1/2 2,5 mg, dann 3x1/2 2,5 mg und wöchentlich um 1/2-1 Tbl. 2,5 mg steigern.	3x10
Lisurid	Dopergin [®] , Tbl. zu 0,2 mg und 0,5 mg.	D2±D1?	+		1., 2. Tag abends 1/2x0,2 mg, dann 3x1/2 0,2 mg und wöchentlich um 1/2-1 Tbl. 0,2 mg steigern.	?
Pergolid	A, Ch: Permax [®] , D: Parkotil [®] , Tbl. zu 0,05 mg (weißgelb in Startpackung), 0,25 mg (grün) und 1,0 mg (rosa).	D2 > D1	+	15	1.-2. Tag abends 0,05 mg, 3. Tag 3x0,05 mg, 7. Tag 3x2 Tbl. 0,05 mg, ca. ab 9. Tag 3x1/2 Tbl. 0,25 mg, dann alle 3 Tage um 0,25 mg steigern.	3x1 mg 4x2-3
Alpha-Dihydroergocriptin	Almirid [®] , Cripar [®] , Kaps. zu 5 mg, Tbl. zu 20 mg.	D2±D1?	+	16	1. Tag abends 1x5 mg, dann 2x 5 mg, wöchentlich um 5 mg steigern.	?
Cabergolin	Cabaseril [®] , Tbl. zu 1, 2 und 4 mg.	D2	+	65	1x1/2 Tbl. 1 mg, wöchentlich um 0,5-1 mg steigern.	1x4 mg 1x10

Parkinson-Syndrom, idiopathisches (IPS). Tab. 2: Orale Dopaminagonisten: Pharmakologie und ihre Darreichungsformen, modifiziert nach [3] (Fortsetzung)

Wirkstoff	Handelspräparate	Rezeptor-Spezifität	HWZ	Tagesdosis in mg und ihre Aufdosierung	Empfohlene Dosis bei Kombination mit L-Dopa	Mono therapie	
		Dopamin	NA	5-HT	[h]	Initiale Dosis und Aufdosierung	
Non-Ergot-Dopaminagonisten							
Ropinirol	Requip [®] , Tbl. zu 0,25 mg (weiß), 0,5 mg (gelb), 1 mg (grün), 2 mg (rosa) und 5 mg (blau).	D2	-	-	6	1. Woche 3×0,25 mg, 2. Woche 3×0,5 mg, 3. Woche 3×0,75 mg, wöchentlich um 1,5–3 mg steigern.	3×3 mg 3×8
Pramipexol	Sifrol [®] , Tbl. zu 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg und 0,7 mg Pramipexol-Base.	D3 > D2	-	-	6	1. Woche 3×0,088 mg, 2. Woche 3×0,18 mg, wöchentlich um 1/2 Tbl. 0,7 mg steigern.	3×0,35 mg 3–5×0,71

4. Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmer: Entacapon
 Mit der COMT-Hemmung wird analog der Decarboxylasehemmung mit Benserazid oder Carbidopa in den L-Dopa-Präparaten, der zweite wichtige Abbauweg von Dopa extrazerebral gehemmt. Die COMT-Hemmung führt daher zu länger anhaltenden therapeutischen Dopa-Spiegeln. Damit konnte in vielen Studien eine signifikante Verlängerung der Wirkdauer einzelner Dopa-Gaben erzielt werden.
 Seit November 1998 ruht in den Ländern der EU die Zulassung für Tolcapon (Tasmar[®]) wegen Fällen von letaler Lebertoxizität. Derartiges gilt nicht für Entacapon (Comtan[®] (Österreich), Comtess[®] (Deutschland)), das zur Zeit der einzige in der EU erhältliche COMT-Hemmer ist. In Kombination mit L-Dopa und Carbidopa ist Entacapon als Stalevo[®] auf dem Markt.
 Diarrhöe tritt bei 5–15% mit einer Latenz von bis zu 4 Monaten nach Therapiebeginn auf. Nur selten muss dadurch die Therapie abgebrochen werden. Eine Gelb-Verfärbung des Urins wird regelhaft unter COMT-Hemmern beobachtet. Darüber hinaus gibt es gelegentlich dopaminerge unerwünschte Effekte wie Nausea durch die Verstärkung der Dopa-Wirkung. Im Allgemeinen zeichnen sich aber die COMT-Hemmer durch eine bemerkenswerte Verträglichkeit aus.
5. Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer: Selegilin
 Die anfangs angenommene Neuroprotektion unter Selegilin aufgrund der in einer Dopa am nächsten kommt, wirkt nur parenteral, nasal und rektal, weil es oral sofort in der Leber metabolisiert wird. Der Vorteil der subkutanen Apomorphin-Gabe ist der schnelle und zuverlässige Wirkeintritt meist nach 10 Minuten bei Patienten mit schweren Off-Phasen. Zur subkutanen Verabreichung von Apomorphin, intermittierend bei Off-Phasen oder als Dauertherapie mittels Pumpe, liegen seit über 15 Jahren Erfahrungen vor. Ein spezieller Apomorphin-Penject wurde 2001 in Deutschland zugelassen (ApoGo[®]). Die Ersteinstellung sollte zur Einweisung und Dosisfindung in einer Parkinson-Spezialambulanz bzw. stationär erfolgen.

großen Studie (DATATOP) mit über 800 Parkinson-Patienten nachgewiesenen um 6–9 Monate späteren „Dopa-Pflichtigkeit“ wird heute eher mit einer symptomatische Wirkung durch eine Hemmung des Abbaus von Dopamin im Gehirn und der Verstoffwechslung von Selegilin zu Metamphetamin erklärt. Die Monotherapie mit Selegilin ist bei de-novo-Patienten daher selten über länger als ein Jahr ausreichend, kann aber als initiale Therapie erwogen werden [8].

6. Budipin

Budipin ist für die Kombinationstherapie mit Dopa zugelassen worden. Aufgrund seines guten Effektes gegen den Tremor wurde der Einsatz speziell für das tremordominante Parkinson-Syndroms in einer groß angelegten EBM-Studie untersucht. Diese Studie wurde abgebrochen. Wegen dem Auftreten (1:2000) von Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade des Pointes unterliegt Budipin nun Anwendungsbeschränkungen. Die Verschreibung von Budipin ist nur möglich nach einer schriftlichen Verpflichtungserklärung zur EKG-Kontrolle (QT-Zeit!) vor sowie nach der 1. und 3. Woche nach Therapiebeginn, dann jährlich und bei Dosissteigerung.

7. Anticholinergika

Ursprünglich wurden ► **Anticholinergika** als Medikamente für den Parkinson-Tremor gepriesen. Die Evidenz im Vergleich zu Dopaminergika hierfür ist allerdings mehr als dürftig. Aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils und der negativen kognitiver Effekte haben Anticholinergika nur noch einen sehr eingeschränkter Stellenwert in der Parkinsontherapie. Anticholinergika können in Einzelfällen bei jüngeren tremordominanten Parkinson-Patienten eingesetzt werden, wenn keine befriedigende Wirkung mit Dopaminergika alleine zu erzielen ist. Abruptes Absetzen kann ein Delir hervorrufen (daher Dosisreduktion langsam, über Wochen!).

8. Amantadin

Parkinson-Medikament mit Wirkung auf Dopa-Dyskinesien
Der monotherapeutischer Einsatz von Amantadin ist bei geringer Symptomatik in frühen Stadien der Erkrankung möglich. In der Kombinationsbehandlung mit ande-

ren Parkinson-Mitteln wirkt Amantadin potenzierend. Das Auftreten exogener Psychosen ist besonders bei prädisponierten älteren Patienten, gerade bei Niereninsuffizienz und bei Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln ein Risiko. Die Aufdosierung von Amantadinsulfat-Präparaten kann rasch erfolgen. Es ist nicht bewiesen, dass Tagesdosierungen von über 2–3× 100 mg die Effektivität steigern.

L-Dopa-induzierte Dyskinesien können ebenso behindernd sein wie die Grundkrankheit. Falls L-Dopa-Dyskinesien mit gängigen Strategien wie Dopa-Dosisfraktionierung und dem Aufdosieren von Dopaminagonisten bei gleichzeitigem Abdosieren von L-Dopa sich nicht befriedigend therapieren lassen, ist Amantadin zu erwägen. In einer doppelblinden, Cross-over-Studie konnte eine bis zu 60%ige Reduktion in den Dyskinesie-Scores unter Amantadin gezeigt werden [14].

9. Botulinumtoxin in Einzelfällen bei Dystonien, Rigor und Sialorrhöe (Hypersalivation)

Fokale Dystonien, bei IPS vorwiegend im Bereich des Fußes als Zehenstrecker-Spasmen, können relativ einfach mit lokalen Injektionen von Botulinumtoxin in die überaktiven Muskeln therapiert werden, sofern medikamentöse Umstellungen vorher zu keinem Erfolg geführt haben. In kleineren Studien ist auch über positive Effekte bei medikamenten-refraktären fokalem Rigor und Sialorrhöe (Injektionen in Parotis) berichtet worden.

10. Stereotaxie

Drei Entwicklungen sind für die Wiedereinführung der Stereotaxie in die Parkinson-Therapie verantwortlich:

- Das verbesserte Verständnis der Verbindungen zwischen Stammganglien und Kortex.
- Die Einführung der Tiefenhirnstimulation.
- Die medikamentösen Komplikationen im Rahmen des L-Dopa-Langzeit-Syndroms.
- Tiefenhirnstimulation ermöglicht gewebeerhaltende stereotaktische Eingriffe. Die Stimulation ermöglicht minimal destruktive Eingriffe, weil der Zielkern nicht koaguliert wird, sondern chronisch hochfrequent stimuliert wird und damit

die pathologische Signalübertragung wie durch einen „Störsender“ maskiert werden kann. Die perioperative Morbidität, insbesondere von kleineren intrazerebralen Blutungen, beträgt zwischen 1 und 5%. Stimulationselektroden werden in den Globus pallidus internus und den Ncl. subthalamicus implantiert [2]. Bei Stimulation des Globus pallidus internus lassen sich vor allem Dopa-Dyskinesien und über den Ncl. subthalamicus die Akinese positiv beeinflussen. Der bisher am häufigsten gewählte Hirnkern für die tiefe Hirnstimulation, der Nucleus ventralis intermedius (VIM) im Thalamus wird für die Indikation Parkinson-Tremor, ganz im Gegensatz zum essentiellen Tremor verlassen, weil nur der Tremor, aber nicht die Akinese beeinflusst wird. Die Stimulation im Ncl. subthalamicus beeinflusst neben dem Tremor auch die akinetisch-rigide Symptomatik mit einem L-Dopa-ähnlichen Effekt.

Stereotaktische Verfahren werden aber weiterhin nur einer Minderheit von ausgewählten, anders nicht therapierbaren Patienten vorbehalten bleiben, das heißt jüngere Patienten mit schwersten Dopa-Dyskinesien und Off-Phasen.

gesichert

Die L-Dopa Therapie sowie die Therapie mit den Dopaminagonisten Cabergolin, Ropinirol und Pramipexol gilt als gesichert. Hier finden sich große randomisierte, placebokontrollierte, Doppelblindstudien). Bei den älteren Dopaminagonisten sowie bei Amantadin genügen die Studien nicht mehr modernen Ansprüchen.

empirisch

Bei der Behandlung vieler Spezialprobleme im Langzeitverlauf der Parkinson-Krankheit wird in der Regel empirisch vorgegangen, z. B. können die fokalen Dystonien, bei IPS vorwiegend im Bereich des Fußes als Zehenstrecker-Spasmen auftretend, relativ einfach mit lokalen Injektionen von Botulinumtoxin in die überaktiven Muskeln therapiert werden, sofern medikamentöse Umstellungen vorher zu keinem Erfolg geführt haben.

In kleineren Studien ist auch über positive Effekte bei medikamenten-refraktären fokalem

Rigor und Sialorrhöe (Injektionen in Parotis) berichtet worden.

unwirksam/obsolet

Drug-holidays sind mit der Gefahr schwerer akinetischer Krisen verbunden.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

L-Dopa ist eine in der Natur selten vorkommende Aminosäure. Deshalb muss es bei der Absorption aus dem Dünndarm und beim Transport durch die Bluthirnschranke mit großen neutralen Aminosäuren wie Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Valin und Phenylalanin konkurrieren. Bei i. v. Infusionen dieser Aminosäuren kommt es zu Einbrüchen in der Beweglichkeit und einer Zunahme der Parkinson-Symptomatik [10]. Somit können frühere Beobachtungen von Mena und Cotzias aus 1970 [7] erklärt werden, die unter einer diätetischen Proteineinschränkung eine Reduktion der motorischen Fluktuationen feststellten.

Aus diesem Grund sind Diät-Schemata entwickelt worden, die die Proteinaufnahme während des Tages reduzieren. Hierunter konnte eine Linderung der Fluktuationen, aber auch eine Zunahme von Dyskinesien beobachtet werden. Pincus und Barry [11] haben mit der Proteineinschränkung sogar positive Ergebnisse bei anfänglichen L-Dopa-Therapieversagern beschrieben. Für viele Patienten können die vorgeschlagenen Proteineinschränkungen jedoch eine erhebliche Minderung der Lebensqualität bedeuten und schwer praktikabel sein. Sicherlich ist es aber sinnvoll, sich über das diätetische Verhalten der Patienten mit Wirkungsfluktuationen zu informieren. Durch einfache Änderung von ungünstigen Gewohnheiten, wie etwa die L-Dopa-Medikation mit einem Glas Milch einzunehmen oder durch die Vermeidung von proteinreichen Mittagsmahlzeiten, kann eine bessere Wirksamkeit von L-Dopa erreicht werden.

Literatur

1. Parkinson Study Group (2000). Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Jama*, 284:1931–8.
2. Parkinson Study Group (2001). Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 345:956–63.

3. Ceballos-Baumann AO (1999). Idiopathisches Parkinson-Syndrom. In: Berlitz P (editor) Facharztbuch: Klinische Neurologie. Springer-Verlag, Heidelberg 863–86.
4. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 56:33–9.
5. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM (1991). Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology* 41: 1723–1725.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181–184.
7. Mena L, Cotzias GC (1975). Protein intake and treatment of Parkinson's disease with levodopa. *New Engl J Med* 292: 181–184.
8. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE (2002). Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 58:11–7.
9. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A (1994). A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:1034–8.
10. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP et al. (1984). The 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 310: 483–488.
11. Pincus JH, Barry K (1987). Influence of dietary protein on motor fluctuations in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 44: 270–272.
12. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE (2000). A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*, 342:1484–91.
13. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Masso J et al. (1997) Cabergoline in the treatment of early parkinsons disease: results of the first year of treatment in a double blind comparison of cabergoline and levodopa. *Neurology*, 48:363–368.
14. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN (1998). Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 50:1323–6.

Parkinson-Syndrom, „lower body“-Parkinson

Synonyme

Parkinson-Syndrom der unteren Körperhälfte; subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie; vaskulärer, arteriosklerotischer Parkinsonismus; frontale Gangstörung

Definition

Parkinson-Syndrom, dass die untere Extremitäten betrifft.

Einleitung

Hier handelt es sich um keine anerkannte klinische Diagnosebezeichnung. Trotzdem wird der Begriff häufig gebraucht auch, wenn er nicht ganz stimmig ist, wie die verschiedenen Synonyme nahe legen.

Das Syndrom bezieht die Kriterien für die Diagnose eines Parkinson-Syndroms (Akinese plus ein weiteres Zeichen Ruhetremor, Rigor, eingeschränkte posturale Reflexe) auf eine Gangstörung, die durch Ganginitierungsschwierigkeiten, motorischen Blockaden sowie Gang- und Standunsicherheit gekennzeichnet ist. Der Begriff wurde in einer Arbeit von Fitzgerald et Jankovic [1] geprägt. Letzlich beschreiben die Autoren das, was schon in den 30er-Jahren als arteriosklerotischer Parkinsonismus bezeichnet wurde. Inwieweit eine Differenzierung zu frontalen Gangstörungen bei subkortikaler arteriosklerotische Enzephalopathie und Binswanger möglich oder gar sinnvoll ist, bleibt fraglich. Arterielle Hypertonie und andere Gefäßrisikofaktoren sind in der Regel vorhanden. Ein kommunizierender oder sogenannter **► Normaldruckhydrozephalus (NPH)** weist häufig das identische Syndrom auf.

Differenzialdiagnose

Das Fehlen von Hyomimie oder Akinese der Arme bei einer Gangstörung erleichtert die Differenzierung von anderem akinetisch-rigiden Syndromen, insbesondere zum **► idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS)** im engeren Sinne. Der klassische Ruhetremor tritt in der Regel nicht auf.

Bildgebung (Lukoavaiose, subkortikale vaskuläre Läsionen, Lakunen) und pharmakologische Tests (keine oder schlechtes Ansprechen auf Dopa) dienen der Differenzierung vom IPS und von anderen neurodegenerativen Syndro-

men sowie parkinsonähnlichen Gangstörungen bei kommunizierenden oder sogenannten Normaldruckhydrozephalus (NPH).

Therapie empirisch

Dopa sollte in einschleichender Dosierung versucht werden (Zieldosis 100 mg-100 mg-100 mg) und der Therapieeffekt nach drei Wochen evaluiert werden. Der Therapieeffekt kann mit Anzahl der benötigten Wendeschritte gemonitored werden. Etwa 20% der Patienten sollen nach Fitzgerald et Jankovic [1] eine gewisse Linderung erleben. Amantadin (100 mg-100 mg-0-0) kann versucht werden, allerdings ist bei Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion notwendig.

Bei dementen Patienten ist zu berücksichtigen, dass Amantadin häufig delirogen wirkt.

Literatur

1. Fitzgerald PM, Jankovic J (1989). Lower body parkinsonism. Evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 4: 249-260.

Parkinson-Syndrom, pharmakogenes

Synonyme

Medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom, medikamentöses Parkinsonoid, medikamentöser Parkinsonismus, Neuroleptika induziertes extrapyramidalmotorisches Syndrom

Definition

Durch Medikamente bedingtes Parkinson-Syndrom.

Einleitung

Die Inzidenz eines medikamentösen Parkinson-Syndroms bei mit Dopaminrezeptorblockern behandelten älteren Patienten wird zwischen 15 und 60% angegeben. Die Häufigkeit soll bei vorwiegend mit Haloperidol behandelten Patienten 27% und bei in erster Linie mit Prazin behandelten 3,2% betragen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Dosisfrage, wobei hochpotente Neuroleptika schon bei geringerer Dosis ein Parkinsonoid auslösen können.

Ein Parkinsonismus kann bei Vorliegen des Kardinalsymptoms Bradykinese plus eines der

drei weiteren Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und eingeschränkte posturale Reflexe diagnostiziert werden. Alle Medikamente, die unter ▶ **Dopaminrezeptorblocker**, ▶ **Neuroleptika** (ausgenommen Clozapin), Kalziumantagonisten vom Flunarizin-Cinarizin Typ sowie Dopaminspeicherentleerer aufgeführt worden sind, verursachen häufig Parkinson-Syndrome. Bei psychiatrischen Patienten, die mit Dopaminrezeptorblockern antipsychotisch behandelt werden, entwickelt sich das Parkinson-Syndrom meist innerhalb der ersten drei Wochen der Behandlung, wenn es überhaupt auftritt. Der Zeitpunkt des Eintretens des Parkinson-Syndroms wird sicherlich durch Dosis und Wahl des Neuroleptikums beeinflusst.

Es gibt keine eindeutig definierbaren Unterscheidungskriterien zwischen einem medikamentösem Parkinson-Syndrom und der idiopathischen Parkinson-Krankheit. Eine betonte Seitenasymmetrie, eingeschränkte posturale Reflexe beim Zugtest sowie der klassische niederfrequente Ruhetremor (3-5 Hz, Pillenrollen) sind jedoch nicht typisch für das medikamentöse Parkinson-Syndrom. Vor allem der Pillenroll-Tremor und die Starthemmungen beim Gang wird als eine für den medikamentösen Parkinsonismus untypische Erscheinung hervorgehoben. Wenn ein medikamentöser Tremor auftritt, ist dieser meist höher frequent als bei der Parkinson-Krankheit und tritt nicht nur in Ruhe auf. In der Tat bereitet die Differenzialdiagnose ohne eine Medikamentenanamnese eher Schwierigkeiten in Richtung anderer akinetisch-rigider Formen als der Parkinson-Krankheit.

Bei Patienten mit einem medikamentösen Parkinson-Syndrom kann eine besondere Form des Ruhetremors in der perioralen Muskulatur auftreten, der bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit kaum auftritt und gelegentlich als klassische tardive orobukklinguale Dyskinesie oder essentielles Tremor-Syndrom fehlgedeutet wird. Nach dem Erstbeschreiber [5] handelt es sich um eine charakteristische Bewegungsstörung im Gesichtsbereich, die durch periorale Bewegungen gekennzeichnet ist, die schnellen Kaubewegungen bei einem Hasen ähneln (▶ **Rabbit-Syndrom**).

Das medikamentöse Parkinson-Syndrom ist die direkteste und verständlichste medikamentös verursachte Bewegungsstörung. Funktionell kommt der striatale Dopaminmetabolismus zum Erliegen, weil eine postsynaptische Blo-

ckade der Dopaminrezeptoren, das Striatum von den nigralen Projektionen deafferentiert, eine Entleerung der präsynaptischen Speicher durch Tetrabenazin oder Reserpin oder ein Versiegen der Dopaminbereitstellung durch kompetitive Hemmung der Thyrosinhydroxylase mit Alphanethylparatyrosin eingetreten ist. Eine Zuführung von L-Dopa oder Dopaminagonisten erscheint in dieser Situation nicht sinnvoll sein, es sei denn, man postuliert negative präsynaptische Effekte der Dopaminrezeptorblocker auf die Bereitstellung von Dopamin im nigrostriären System. Zunächst wird man versuchen, indirekt über eine Hemmung der dominierenden Transmittersysteme beim medikamentösen Parkinson-Syndrom, bei dem cholinergen System mittels Anticholinergika und bei dem glutamatergen durch NMDA-Antagonisten (Amantadine) einzugreifen.

Diagnostik

Die Diagnose und Differenzialdiagnose des medikamentösen Parkinson-Syndroms ist im Wesentlichen die der idiopathischen Krankheit. Es gibt jedoch einige spezifische Aspekte, die erwähnt werden sollten.

Wesentlich ist die Medikamentenanamnese, die gerade bei älteren Patienten gezielt auch die Einnahme harmlos erscheinender Substanzen wie Antivertiginosa, Magenmittel, Kalziumantagonisten und parenteral verabreichter Behandlungen („Aufbauspritzen“), sowie Arztbesuche wegen Sodbrennen, Schwindel, Wetterfühligkeit, Wechseljahrbeschwerden, Hirnleistungsstörungen, Nervenprobleme etc. kritisch explorieren sollte.

Häufiges Beispiel für ein lang bestehendes medikamentöses Parkinson-Syndrom bei älteren Patienten erwächst aus der Therapie eines „Schwindels“ mit Dopaminrezeptorblocker enthaltenden Antivertiginosa, die wiederum das Problem nur verstärken. Die Fallneigung kann dann als idiopathisches Parkinson-Syndrom fehlinterpretiert werden. Die anschließende Gabe von Dopaminergika bedingt wiederum eine erschwerte orthostatische Regulation und verstärkt damit letztlich die Ausgangssymptomatik.

Eine andere häufige Ursache für ein medikamentöses Parkinson-Syndrom entwickelt sich aus der Therapie einer depressiven Symptomatik bei älteren Patienten mit niederpotenten Neuroleptika. Bei Patienten mit Demenz kön-

nen Dopaminrezeptorblocker besonders gravierende Folgen auf die Motorik im Sinne eines Parkinson-Syndroms haben. Hier ist die diffuse Lewy-Körperchen-Erkrankung hervorzuheben. Extrapyramidale Zeichen treten im Gegensatz zur Alzheimer-Krankheit 5–10× so häufig auf. Dieses neurodegenerative Leiden wird auch als Lewy-Körperchen-Demenz und Lewy-Körperchen-Variante der Alzheimer-Demenz bezeichnet und stellt nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste Demenzursache (20%) in der betagten Bevölkerung dar.

Eine seltene Differenzialdiagnose, die aber gerade bei Patienten unter Dopaminrezeptorblockern als Antipsychotika und einem schweren Parkinsonoid beachtet werden muss, stellt die Katatonie dar. Als diagnostisches Differenzialkriterium wird die „flexibilitas cerea“ (wächsere Biegsamkeit) dem Zahnradphänomen sowie dem bleihrartigen Widerstand beim Parkinsonismus gegenübergestellt. Hinzu kommt bei der Katatonie der Mutismus, der fehlende Tremor und die fehlende Parkinson-Haltung und Gangstörung. Aber bei unkooperativen Patienten, die bei mit Neuroleptika hochdosiert Behandelten häufig vorkommen, können derartige Hinweise oft gar nicht zum Tragen kommen und die Differenzialdiagnose erheblich erschweren.

Die Frage, ob es auch ein „tardives“ Parkinson-Syndrom gibt, wird kontrovers diskutiert, aber kann letztlich nicht beantwortet werden. Es finden sich häufig langanhaltende Parkinson-Syndrome nach Behandlung mit Dopaminrezeptorblockern, insbesondere in der älteren Bevölkerung, die nach dem Absetzen der Medikamente bis zu zwei Jahre weiter persistieren.

Therapie

Falls ein Absetzen oder eine Dosisreduktion des das Parkinson-Syndroms verursachenden Dopaminrezeptorblockers nicht vertretbar ist, werden in der Psychiatrie Anticholinergika wie Biperiden (Akineton[®]), Benzotropin (A: Congentin[®], D: Congenitol[®]), Procyclidin (A, CH: Kemadrin[®], D: Osnervan[®]) oder Trihexyphenyldil (Artane[®]) verabreicht.

Dexetimid ist spezifisch für die Therapie und Prophylaxe extrapyramidale Symptome während einer Neuroleptikatherapie eingeführt worden und erlaubt wegen seiner langen Halbwertszeit eine einmalige Tagesdosis (nur in CH als Tremblex[®] zugelassen). Alternativ zu

den Anticholinergika werden Amantadin-Salze, z. B. PK-Merz[®] verwendet.

gesichert

In einer der wenigen Doppelblindstudien mit Orphenadrin als Anticholinergikum und Amantadin wurde kein Unterschied zu Placebos in der Beeinflussung des Parkinson-Syndroms festgestellt [4].

In einer anderen Doppelblindstudie mit Procyclidin (A, CH: Kemadrin[®], D: Osnervan[®]), Pribedil und Placebo wurde ein positiver Effekt in der klinischen Beurteilung lediglich für Procyclidin festgestellt, aber bei motorischen Aufgaben mit Zeitmessung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu Placebos.

Für Benzotropin (A: Congentin[®], D: Congenitol[®]) zeigte sich in einer Doppelblindstudie Ähnliches: Nach klinischer Beurteilung schienen praktisch alle Symptome des medikamentösen Parkinson-Syndroms beseitigt, aber bei Anwendung objektiver Scores zeigten sich keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebos [3].

In einer Doppelblindstudie mit Amantadin gegen Benzotropin ohne Placebo wurden beide Pharmaka als effektiv beschrieben, wobei die Verträglichkeit von Amantadin besser war [1]. Obwohl aus pathophysiologischen Erwägungen der Einsatz von L-Dopa nicht sinnvoll erscheint, da nach gängigen Vorstellungen im Striatum die postsynaptischen Rezeptoren blockiert sind, hat man den Einsatz von L-Dopa beim medikamentösen Parkinson-Syndrom untersucht. In einer jüngeren offenen Studie von Hardie und Lees [2], die 15 Patienten mit schwerem durch Dopaminrezeptorblocker induziertem Parkinson-Syndrom (10 nach Absetzen der Neuroleptika und 5 unter Neuroleptika) mit 300–1000 mg L-Dopa plus Benserazid (Madopar[®]) behandelten, kam es bei 9 der Patienten zu einer bedeutenden Besserung der Parkinson-Symptomatik, aber bei zwei der Patienten zu einer nicht vertretbaren Verschlechterung der tardiven Dyskinesie [2]. Anticholinergika hatten bei diesen Patienten zuvor zu keiner Linderung geführt. Es handelte sich allerdings bei dieser Patientengruppe, um eine sehr selektierte Population. In älteren Studien zum Einsatz von L-Dopa bei unselektierten Patienten mit medikamentösem Parkinson-Syndrom sind die Ergebnisse widersprüchlich und der Einsatz von Dopamimetika bei psychiatrischen Patien-

ten ist problematisch. Falls Anticholinergika und Amantadine zu keiner Linderung eines schweren medikamentösen Parkinson-Syndroms führen, zunächst einzeln, dann in Kombination wird man sich in den meisten Kliniken zunächst für eine Umstellung der neuroleptischen Medikation auf Clozapin (Leponex[®]) entscheiden.

Bewertung

Zum symptomatischen Einsatz von Anticholinergika und Amantadinen gibt es nur wenige kontrollierte Untersuchungen und die Arbeiten sind alt. In den meisten Studien wird ein Medikament gegen ein anderes Standardpräparat verglichen und über die primäre Beeinflussung des medikamentösen Parkinson-Syndroms im Vergleich zu Placebo ist lediglich in vereinzelten Doppelblindstudien widersprüchlich berichtet worden. Bei der Bewertung des Effektes von Anticholinergika fehlen Daten zum Verlauf des medikamentösen Parkinson-Syndroms bei fortgeführter neuroleptischer Medikation. Es scheint aber, als ob bei vielen Patienten mit einem Parkinsonoid nach einigen Monaten unter Neuroleptikatherapie Kompensationsmechanismen in Gang kommen, die zu einem Nachlassen der Parkinson-Symptomatik führen. Der prophylaktischen Einsatz von Anticholinergika und Amantadine bei neuroleptischer Langzeitmedikation wird heute mehrheitlich nicht mehr empfohlen. Die Prophylaxe eines Parkinsonoids wurde unter anderem davon abgeleitet, dass das Absetzen einer schon eingeführten Therapie mit Anticholinergika Amantadinen zu einer Verschlechterung oder einem erneuten Auftreten eines Parkinson-Syndroms geführt hat. In diesen Untersuchungen wurden aber Anticholinergika nicht langsam ausgeschlichen. Daher ist bei einmal bestehender anticholinergen Zusatzmedikation ein Ausschleichen über Wochen durchzuführen.

Prognose

Über den Verlauf des Parkinson-Syndroms bei weiterbestehender neuroleptischer Therapie gibt es im Gegensatz zu Beobachtungen von Patienten nach Absetzen der Dopaminrezeptorblocker keine direkten Daten. Drei Studien zufolge bildet sich nach Absetzen der Dopaminrezeptorblocker die Symptomatik innerhalb 7 Wochen bei 60–70% der Patienten zurück, obwohl die Rückbildung in vielen Fällen bis

zu 22 Monate dauern kann. Bei diesen Patienten wurden die Dopaminrezeptorblocker nicht als Antipsychotika eingesetzt, sondern wegen anderer Indikationen, weshalb man sie leicht absetzen konnte.

Literatur

1. DiMascio A, Bernardo DL, Greenblatt D, Marder JE (1976). A controlled trial of amantadine in drug induced extrapyramidal disorders. *Arch Gen Psychiatry* 33: 599–602.
2. Hardie RJ, Lees AJ (1988). Neuroleptic induced Parkinson's syndrome: a clinical features and results of treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 850–854.
3. Kelly JT, Zimmerman RL, Abuzzahab FS, Schiele BC (1974). A double-blind study of amantadine HCL versus bengtropene mesylate in drug-induced parkinsonism. *Acta Psychiatr Scand* 212: 44–51.
4. Mindham RHS, Gaiind R, Anstee BH, Rimmer L (1972). Comparison of amantadine, orphenadrine and placebo in drug induced parkinsonism. *Psychol Med* 2: 406–443.
5. Villeneuve (1972). The Rabbit syndrome: a peculiar extrapyramidal reaction. *Canad Psychiat Assoc J* 17(suppl): 69–72.

Parosmie

Definition

Verkennung wahrgenommener Gerüche, meist unangenehmer Art (► **Kakosmie**). Im Gegensatz zu olfaktorischen Halluzinationen bleibt bei der Parosmie die Abnormität der Empfindung bewusst.

Einleitung

Parosmien werden häufig durch Stoffe wie Tabak, Parfum, Schokolade oder bestimmte Früchte ausgelöst, die alle Tannin-Säure enthalten, welche möglicherweise für die Parosmie verantwortlich ist [2].

Differenzialdiagnose

Parosmien werden bei akuter oder chronischer Rhinitis, bei eitrigen Entzündungen im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen, nach Schädel-Hirn-Trauma oder bei Tumoren gefunden, aber auch bei Schwangeren, bei Depressionen oder idiopathisch [1, 2].

Therapie

Bei Parosmien kann ein Therapieversuch mit Lokalanästhetika, Zink- oder Vitamingabe erfolgen.

Prognose

Die Prognose einer sekundären Parosmie bei verschiedenen Grunderkrankungen scheint besser zu sein als die einer primären (idiopathischen) Parosmie [2].

Literatur

1. Berlitz P (1999) Erkrankungen der Hirnnerven und des Hirnstamms. In: Berlitz P (Hrsg.) *Klinische Neurologie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, S 352–407.
2. Portier F, Faulcon P, Lamblin B, Bonfils P (2000) Semiologie, etiologies et evolution des parosmies: a propos de 84 cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 117: 12–18.

Paroxetin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Euplix® 20mg Filmtbl.; Paroxat 20mg Filmtbl.; Seroxat® Filmtbl., Suspension; Tagonis® Filmtbl.

Wirkungen

Paroxetin ist ein Antidepressivum aus der Gruppe der Hemmstoffe der neuronalen Rückspeicherung von Serotonin. In seiner antidepressiven Wirkung, die erst etwa zwei Wochen nach Therapiebeginn einsetzt, ist Paroxetin bei z. T. besserer Verträglichkeit gut mit verschiedenen trizyklischen Antidepressiva wie Imipramin, Amitriptylin vergleichbar. In Dosen bis 30 mg/d ist auch bei älteren Patienten die antidepressive Wirkung von Paroxetin der von 75 mg/d Clomipramin oder von 100 mg/d Amitriptylin vergleichbar, der von 60 mg/d Mianserin überlegen. Pharmakologisch ist Paroxetin einer der stärksten Hemmstoffe der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin im ZNS. Paroxetin zeigt auch gute Effekte bei Angst- und Panikstörungen sowie beim ► **POTS (posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom)**.

Resorption

Paroxetin unterliegt nach oraler Applikation

einem ausgeprägten „First-Pass“-Metabolismus, der die Bioverfügbarkeit auf etwa 50% reduziert. Die initiale Dosis sollte 20 mg/d nicht überschreiten. Nach jeweils 2–3 Wochen kann die Dosis bei Bedarf um ca. 10 mg/d auf maximal 50 mg/d, bei älteren Patienten auf 40 mg/d gesteigert werden. Nach hohen multiplen Dosen kann die Bioverfügbarkeit durch Sättigung des „First-Pass“-Metabolismus ansteigen. Nach oralen Einzeldosen von 20–50 mg werden nach ca. 5 h maximale Plasmakonzentrationen zwischen 0,8 und 65 mg/L Paroxetin erreicht. Ein Gleichgewicht ohne Kumulation wird nach 7–14 d erreicht. Durch seine hohe Lipophilie verteilt sich Paroxetin schnell im Gewebe; nur etwa 1% des Stoffes bleiben im Blutkreislauf. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95%.

Elimination

Paroxetin unterliegt einer nahezu vollständigen Metabolisierung, und nach oraler Gabe einem beachtlichen und partiell sättigbaren „First-Pass“-Metabolismus. Mindestens 85% des verabreichten Paroxetin werden über ein Catechol-Intermediärprodukt mit nachfolgender Methylierung und Konjugation zu stark polaren Glucuroniden und Sulfat-Metaboliten verstoffwechselt. Die Metabolite sind deutlich weniger wirksam als Paroxetin, beeinflussen dessen Wirkung und Selektivität nicht und werden zu über 60% über die Niere ausgeschieden. 1–2% Paroxetin erscheinen unverändert im Harn. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt nach multiplen oralen Dosen ca. 24 h (3–65 h nach 20–50 mg/d). Sie kann bei älteren Patienten deutlich verlängert sein. Bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen sollte die Dosis reduziert werden.

Unerwünschte Wirkungen

Bei Kurzzeitapplikation (<6 Wochen) sind Müdigkeit, Tremor, Übelkeit, Mundtrockenheit und Schlaflosigkeit aufgetreten. Bei Männern wird die Häufigkeit abnormaler Ejakulationen verdreifacht. Bei Langzeitapplikation werden eher Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Gewichtszunahme und Verstopfung beobachtet, deren Häufigkeit sich nicht signifikant von der nach anderen Antidepressiva unterscheidet.

Wechselwirkungen

Cimetidin, das verschiedene Leberenzyme

hemmt, kann die systemische Verfügbarkeit von Paroxetin um 50% steigern. Dagegen können Enzyminduktoren wie Phenytoin und Phenobarbital die Verfügbarkeit ohne wesentlichen Wirkungsverlust verringern. Die Wirkung nicht-selektiver MAO-Hemmstoffe kann verstärkt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulanzen kann die Tendenz zu verstärkten Blutungen gesteigert werden, obwohl nur geringe pharmakokinetische Veränderungen zu beobachten sind.

Paroxysmaler Schwindel

► Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

PCV-Schema

Synonyme

Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin

Zubereitungen

Procarbazin und CCNU stehen in Kapselform zur oralen Applikation, Vincristin als Injektionslösung zur intravenösen Applikation zur Verfügung.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Natulan[®] 50 mg Kapseln (Procarbazin), Cece nu[®] 40 mg Kapseln, Vincristin als Trockensubstanz oder als 1 mg bzw. 2 mg Fertigspritze.

Wirkungen

Procarbazin hemmt über die Bildung eines spezifischen DNA-Adduktes die Replikation von DNA und RNA sowie die Proteinsynthese. CCNU ist ein Nitrosoharnstoff mit alkylierender und RNA- sowie DNA-synthesehemmender Wirkung. Vincristin ist ein Spindelgift.

Anwendungsgebiete

In der Neuroonkologie ist das PCV-Schema eingeführt zur adjuvanten Therapie oder zur Rezidivtherapie bei ► Oligodendrogliomen, WHO-Grad III, bei ► Oligoastrozytomen, WHO-Grad III, bei anaplastischen ► Astrozytomen, WHO-Grad III, bei ► Glioblastomen (mit oligodendroglialen Tumoranteilen).

Dosierung/Anwendung

Tag 1: CCNU 110 mg/m² Körperoberfläche (KOF) oral.

Tag 8, Tag 29: Vincristin intravenös 1,4 mg/m² KOF (nicht mehr als 2,0 mg gesamt).

Tag 8 bis 21: Procarbazin 60 mg/m² KOF oral jeden Tag.

Je nach Verträglichkeit wird die Therapie nach einem behandlungsfreien Intervall von 2–4 Wochen wiederholt. Anzustreben ist die Applikation von 5–7 Zyklen.

Unerwünschte Wirkungen

CCNU führt einige Stunden nach Einnahme oft zu heftiger Nausea und Vomitus, die durch die prophylaktische Einnahme von Tropisetron 5 mg 2 × pro die am Tag der CCNU-Einnahme vermieden werden können.

Vincristin muss streng intravenös gespritzt werden. In 10% der Fälle tritt im Verlauf eine vincristininduzierte Polyneuropathie auf.

Procarbazin führt u. U. zu ausgeprägter Myelotoxizität, in Verbindung mit CCNU verstärkt, selten zu Allergien, die jedoch zum Absetzen zwingen und ganz selten zu einer medikamenteninduzierten Hepatitis.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Nach Durchführung des ersten Therapiezyklus und danach immer soll 2×pro Woche eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden. Eine Fortsetzung der Therapie ist nur möglich bei einer Gesamtleukozytenzahl von >3500/μl, einer Neutrophilenzahl >1750/μl und einer Thrombozytenzahl >100.000/μl.

Wechselwirkungen

Zu weiteren Nebenwirkungen und Wechselwirkungen sei auf die Fachinformationen verwiesen.

Pearson-Syndrom

Synonyme

Pearson Knochenmark-Pankreas-Syndrom

Definition

Maternal erbliche mitochondriale Erkrankung, meist durch eine Deletion in der mt-DNS.

Einleitung

Das Pearson-Syndrom manifestiert sich im Neugeborenenalter oder in der Kindheit. Neugeborene weisen nicht selten schon ein vermindertes Geburtsgewicht, Hypotonie, Hypoglykämie, hypoplastische Anämie, vakuoläre Knochenmarkszellen im Blut und eine Laktat-Azidose auf. Es handelt sich um eine vital bedrohliche Lage und ein Teil der Individuen stirbt rasch. Wird die kritische Phase überlebt, stehen neben der Laktatazidose (episodisches Erbrechen) eine sideroblastische Anämie bzw. Panzytopenie mit Infektdiathese und chronische Diarrhoe aufgrund einer exokrinen Pankreasinsuffizienz im Vordergrund. Fakultativ können zonuläre Katarakt, Nierenbeteiligung, Diabetes mellitus und Hypoparathyreoidismus hinzutreten. Patienten, die das Jugend- und Erwachsenenalter erreichen entwickeln z. T. einen Kearns-Sayre-Phänotyp. Es gibt selten auch oligosymptomatische Fälle, die „nur“ eine CPEO bzw. ein Kearns-Sayre-Syndrom ausprägen.

Diagnostik

Klinische Untersuchung einschließlich ophthalmologischer Untersuchung, Laktat im Serum, Blutglukose, Blutbild mit Zelldifferenzierung, Stuhluntersuchung auf Elastase-1, genetische Untersuchung.

Therapie

Symptomatische Therapie. Ausgleich der Laktatazidose, Therapie der Anämie mit Filgrastrim (Neupogen). Substitution der Pankreaseenzyme.

PEEP

Synonyme

Positive endexpiratory pressure

Definition

Anhebung des endexpiratorischen Beatmungsdrucks auf ein Niveau über 0.

Grundlagen

Durch Anhebung des endexpiratorischen Beatmungsdrucks auf ein Niveau über 0 können atelektatische Bezirke wieder eröffnet werden und kleine Atemwege während der Expiration offen gehalten werden. Dabei kann außerdem

die Oxygenierung des Patienten verbessert werden. Allerdings hat der PEEP im Allgemeinen negative Auswirkung auf die Zirkulation. Durch Erhöhung des Mitteldrucks im Thorax sinkt die Füllung des Herzens wie bei relativer Hypovolämie (Abfall des HZV, Abfall des Blutdrucks). Deshalb sollte vor PEEP-Applikation die Gefäßfüllung am besten über ZVD-Messung, bei kardiozirkulatorisch kritischen Patienten über einen Swan-Ganz-Katheter erfolgen.

Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung

Einleitung

Sehr seltene Gruppe hereditärer Leukodystrophien, denen ein Defekt des Proteolipidproteins (PLP) gemeinsam ist.

Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht bekannt.

Pellagra

Definition

Durch Niacinmangel verursachtes Syndrom mit Dermatitis, makrozytärer Anämie, Diarrhoen, organischem Psychosyndrom, Polyneuropathie und zentralnervösen Ausfällen (zerebral, zerebellar, spinal).

Einleitung

Prädisponierend sind Alkoholismus, Anorexia nervosa, einseitige Ernährung (Proteinmangel, Mais, Hirse), Resorptionsstörungen, Therapie mit Isoniazid.

Diagnostik

Wegweisend sind das klinische Bild und die Reaktion auf die Substitution.
Labor: Bestimmung von Niacin(-metaboliten) in Plasma und Urin (unsicher).

Therapie

empirisch

Substitution von Niacin (10 mg/die), Umstellung der Ernährung.

Pemolin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Tradon[®] Tbl.

Wirkungen

Pemolin ist ein racemisches Oxazolinderivat mit psychostimulierenden Wirkungen. Die Wirkungen des Racemats dürften auf der Hemmung der Wiederaufnahme der Katecholamine in die Nervenzellen beruhen. Der synaptosomale Rücktransport von Noradrenalin wird beispielsweise in der Großhirnrinde, der von Dopamin im Striatum gehemmt, wobei letzterer stärker beeinflusst wird. Bei Anwendung an gesunden Probanden steht die kurzfristige Leistungsverbesserung im Vordergrund, ferner eine deutliche Steigerung der Konzentrationsfähigkeit. Eine Übertragbarkeit dieser Beobachtungen zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit bei Hirnleistungsstörungen ist nicht belegt. Euphorisierende Wirkungen sind – wenn überhaupt vorhanden – schwach ausgeprägt, ebenso periphere sympathomimetische Wirkungen.

Resorption

Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption sind interindividuell sehr unterschiedlich. Nach Einmalgabe von 37,5 mg oder 50 mg Pemolin wurden maximale Plasmakonzentrationen nach 2–3,5 h erreicht, die Halbwertszeit betrug 9–12 h. Die Plasmaclearance nahm mit steigendem Lebensalter ab, was mit einer Verlängerung korrelierte. Die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 50%.

Elimination

Die Elimination erfolgt vorwiegend renal. Etwa 50% einer oralen Einzeldosis wurde unverändert im Urin wiedergefunden.

Anwendungsgebiete

Hyperkinetisches Syndrom des Kindesalters. Fatigue-Symptomatik der MS.

Dosierung und Art der Anwendung

Als Dosis werden (mit morgendlichem Schwerpunkt) täglich 1–2-mal 20 mg gegeben.

Unerwünschte Wirkungen

Häufig: Schlafstörungen, besonders Einschlafstörungen und Appetitlosigkeit. Selten: Schwindel, Alpträume, Angst, Lethargie. Diese Symp-

tome sind meist vorübergehend und treten überwiegend auf, bevor ein optimaler therapeutischer Effekt erreicht ist. Motorisch-verbale Tics, Gilles-de-la-Tourette-Syndrome, Stereotypien und choreatische Bewegungen: Diese Störungen sind nach Absetzen reversibel. Insbesondere bei disponierten Patienten kann eine Manie ausgelöst werden, bei Absetzen in Einzelfällen eine Depression. Ein Fall von Leukozytopenie ist beschrieben. Einzelfälle von Missbrauch sind beschrieben. Das Abhängigkeitspotenzial ist sehr gering. Mit 2–8% Häufigkeit Erhöhung der Leberenzyme SGPT, SGOT, LDH.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Psychosen, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Magersucht, depressive Störungen. Eine relative Gegenanzeige ist familiäres Vorkommen motorischer und verbaler Tic-Störungen.

Pendelnystagmus

Therapie

Angeborener Pendelnystagmus: harmlos, keine Therapie erforderlich.

Erworbener Pendelnystagmus: Versuch mit Memantine, Gabapentin, Trihexyphenydid (► Nystagmus).

Penicillamin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Metalcaptase® 150/300 Filmtbl., Trisorcin® 300 Kps.

Wirkungen

Penicillamin enthält die Heteroatome N, O und S in vicinaler Stellung; hieraus resultiert die Fähigkeit zur Chelatbildung. Über die freien Elektronenpaare der Heteroatome komplexiert Penicillamin Metallionen. Dabei entstehen unter Einbindung des positiv geladenen Metallions (Elektronenakzeptor) fünfgliedrige Ringe. Die Chelate sind gegenüber den Ausgangsstoffen stabiler. Hg^{2+} oder Pb^{2+} sind S-affin. Cu^+ wird über O und S, Cu^{2+} dagegen über N und S komplexiert. Cu^{2+} wird durch SH-Gruppen zu Cu^+ reduziert, so dass in vivo mit dem Ligand

Penicillamin ein gemischtes $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ -Chelat entstehen kann. Zn^{2+} bindet pro Ion zwei Moleküle Penicillamin. Pb^{2+} und Hg^{2+} bilden 1:1-Chelate. Mit Penicillamin besteht – für einige klinisch bedeutsame Metalle – folgende Komplex-Stabilitäts-Reihe: $\text{Hg}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$. Die Chelate werden aus dem Organismus ausgeschieden, wodurch die Metallkonzentration gesenkt und die Vergiftungssymptome vermindert werden. Die Wirksamkeit von Penicillamin bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wird auf seine immunsuppressiven Effekte infolge Hemmung der T- und B-Lymphozyten sowie der Entzündungsmediatoren zurückgeführt. Penicillamin hemmt die Kollagensynthese und wird deshalb bei fibrosierenden Erkrankungen (Sklerodermie, Lungenfibrose u. a.) eingesetzt. Penicillamin reduziert das schwerlösliche Cystin zu Cystein und bildet leichter lösliche, renal ausscheidbare Penicillamin-Cystein-Disulfide.

Wirkungsverlauf

Penicillamin wird nach peroraler Gabe im Gastrointestinaltrakt schnell absorbiert, wobei nach 1,5–4 h die höchsten Blutkonzentrationen auftreten. Die enterale Absorption kann um mindestens 50% durch die Nahrung oder durch oral verabreichte Antazida bzw. um 35% durch orale Eisensulfat-Zufuhr vermindert werden. Etwa 80% von dem in den Körper aufgenommenen Penicillamin werden an Proteine (insbesondere Albumin) in Körpergeweben und Blutplasma gebunden. Penicillamin wird aus dem Blut in 2 unterschiedlich schnellen Phasen eliminiert: Die Halbwertszeit der ersten (schnellen) Phase beträgt ca. 1 h und diejenige der zweiten (langsamen) Phase ca. 8 Tage. Ungefähr 20% des absorbierten Penicillamins erscheinen schnell im Urin, hauptsächlich als Disulfid. Insgesamt werden 33% im Harn und 15% in den Faeces ausgeschieden.

Anwendungsgebiete

Die Hauptindikation für Penicillamin ist die rheumatische Polyarthritis. Penicillamin ist auch bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew indiziert. Morbus Wilson (Kupferspeicherkrankheit), Sklerodermie, Cystinurie (Cystinsteine) oder Lungenfibrose werden mit Penicillamin behandelt. Therapieberichte bei Felty-Syndrom, rheumatischer Vas-

kulitis oder Sjögren-Syndrom liegen vor. Vergiftungen mit anorganisch gebundenem Kupfer, Blei, Quecksilber oder Zink (akute Intoxikation) werden mit Penicillamin behandelt.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung erfolgt individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung. Im Allgemeinen beginnt die Therapie beim Erwachsenen mit 150 mg/d p. o., die Dosis wird zweiwöchentlich um jeweils 150 mg/d auf 600–900 mg/d gesteigert. Nach Einsetzen der Wirkung wird auf die niedrigst mögliche Erhaltungsdosis (unter 600 mg/d) zurückgegangen.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen treten abhängig von der Dosis und der Dauer der Behandlung auf. Magen-Darm-Unverträglichkeit (bei 10–30% der Behandelten), Stomatitis. Übelkeit, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Dysgeusie (bei ca. 25% der Behandelten) verschwindet bei weiterer Penicillamin-Behandlung. Thrombozytopenie, Leukopenie kommen vor. Proteinurie (bei ca. 10% der Behandelten), nephrotisches Syndrom. Hautrötung (bei 25–50% der behandelten Personen), Pruritus, trockene Haut, Kribbeln, pemphigoide Rötung, Haarausfall. Eine auto-immune Symptomatik kann ausgelöst werden, darunter auch Serumkrankheit-ähnliche Störungen, systemischer Lupus erythematodes, Goodpasture Syndrom, Pemphigus, Polymyositis, Dermatomyositis, Myasthenia gravis, hämolytische Anämie, und autoimmune Thyreoiditis. Dyspnoe, Fieber. Sehr selten treten auf: Schmerzhaftes Brustvergrößerung bei Frauen, reversible Gynäkomastie bei Männern, verschwommenes Sehen und Photophobie, Neuro-myotonie, periphere Neuropathie. Vereinzelt wurde über Missbildungen der Knochen und Weichteile bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Penicillamin behandelt wurden, berichtet.

Pentazocin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Fortral® Kps., Supp, Inj.lösg.

Wirkungen

Pentazocin ist ein Opioid-Analgetikum aus der

Gruppe der gemischten Agonisten-Antagonisten. Seine antagonistische Wirkung hat Pentazocin am μ -Rezeptor. Die analgetische Wirkung kommt hauptsächlich über die Aktivierung von κ -Opioid-Rezeptoren zustande. Die analgetische Wirkung ist hauptsächlich im Rückenmark lokalisiert, wo Pentazocin aufsteigende nozizeptive Bahnen hemmt. Es gibt aber auch Hinweise auf eine kortikale Wirkung, u. a. auch die der Sedation. Pentazocin erhöht die Herzfrequenz und steigert den Blutdruck. Eine atemdepressorische Wirkung ist vorhanden, hat aber einen Ceiling-Effekt, d. h. oberhalb einer gewissen Dosis nimmt die Atemdepression nicht mehr zu.

Resorption

Nach einer peroralen Gabe von 75 mg treten Spitzenkonzentrationen im Plasma (100–300 $\mu\text{g/ml}$) nach 1–3 h auf. Bei i. m. Verabreichung werden die Plasmaspitzenkonzentrationen bereits nach 15–60 min, nach i. v. Injektion nach 15–45 min erreicht. 2–3 h nach i. v. Gabe erreicht Pentazocin im Liquor eine Konzentration, die etwa dem 0,2–0,6fachen der gleichzeitigen Plasmakonzentration entspricht.

Wirkungsverlauf

Die analgetische Wirkung tritt 15–30 min nach peroraler Applikation ein. Ähnliche Zeiten werden bei s. c. und i. m. Gabe beobachtet. Wirkungsmaxima finden sich nach ca. 20–30 min. Wird Pentazocin i. v. verabreicht, tritt der analgetische Effekt innerhalb von 2–3 min auf. Auch bei dieser Applikationsform beobachtet man den maximalen therapeutischen Effekt nach etwa 30 min. Die Wirkdauer bei peroraler, i. m. und s. c. Applikation beträgt ca. 3 h. Nur bei i. v. Gabe dauert die Wirkung nicht länger als 1 h.

Elimination

Pentazocin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die terminalen Methylgruppen werden oxidiert oder die Substanz wird glucuronidiert. Die Stoffwechselprodukte werden zu 60–70% über die Niere ausgeschieden. Unverändert gelangen 5–8% zur renalen Ausscheidung. Die renale Clearance beträgt 45 ml/min. Sowohl nach parenteraler als auch nach peroraler Applikation erscheint ein kleiner Teil der Substanz unverändert in den Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2–3 h.

Anwendungsgebiete

Pentazocin wird für die Behandlung akuter, mittelstarker Schmerzen eingesetzt. Pentazocin ist für die Behandlung der Schmerzen bei Herzinfarkt nicht geeignet, da es kardiovaskulär stimulierend wirkt. Bei stärkeren Schmerzen sollte relativ rasch auf ein anderes Opioid-Analgetikum, z. B. Morphin umgestellt werden. Allerdings muss wegen der antagonistischen Eigenschaft des Pentazocins mit einer vorübergehenden Abschwächung der Morphinwirkung gerechnet werden.

Unerwünschte Wirkungen

Schwindel, Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Tremor, Tinnitus sind relativ häufig. Ebenso werden mit einer Gesamthäufigkeit von 5–10% psychotomimetische (psychotogene) Effekte beobachtet, wie Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen, Depersonalisation, Paranoia, Angstzustände. Diese unerwünschte Wirkungen kommen vorwiegend bei älteren Menschen vor. Die zentrale Atemdepression bei Überdosierung hat einen Ceiling-Effekt. Pentazocin hat eine kardiostimulierende Wirkung und erhöht den Druck in der Pulmonalarterie. Blutdrucksteigerungen kommen vor. Über Agranulozytosen ist berichtet worden. Obstipation, Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit sowie Veränderungen des Geschmackssinnes wurden beschrieben. Pentazocin kann zu Beeinträchtigungen der Vigilanz führen. Gelegentlich wird über Störungen des Akkomodationsvermögens, Doppeltsehen, Nystagmus und Miosis berichtet. Gewebnekrosen und Myopathien bei i. m. Injektion kommen vor, insbesondere bei diabetischen Patienten. Pentazocin hat ein deutliches Abhängigkeitspotenzial. Entzugssymptome können 12 h nach der letzten Gabe auftreten. Pentazocin unterliegt den Maßgaben der Betäubungsmittelverordnung.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Pentazocin ist bei Patienten mit Unverträglichkeitsreaktion, erhöhtem intrakraniellen Druck, Schädel-Hirn-Verletzungen kontraindiziert. Vorsicht ist geboten in der Schwangerschaft, bei Bronchialasthma, respiratorischer Insuffizienz, Leber- oder Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt, bei Patienten, denen vorab Opioide wie z. B. Methadon verabreicht wurden (antagonistische Wirkung) und bei Patienten mit

Krampfleiden. S. c. Injektionen führen nicht selten zu Gewebeschäden. Ebenso kann eine Pentazocingabe eine bestehende Konfusion, Desorientiertheit und Halluzinationen verstärken.

Wechselwirkungen

Die kardiovaskulären und zentralnervösen unerwünschte Wirkungen von anderen Opioiden, Barbituraten, Neuroleptika, Inhalationsnarkotika, Benzodiazepinen können bei einer Kombination mit Pentazocin in Dauer und Schwere verstärkt werden.

Angaben über tödliche Plasmakonzentrationen liegen bei 3,3 mg/L und 9,2 mg/L. Bereits ab 0,8 mg/L muss mit toxischen Effekten gerechnet werden. Die akute Überdosis zeigt die oben geschilderten unerwünschte Wirkungen in verstärktem Maße. Die Atemdepression verlangt nach sofortiger Beatmung und Gabe eines Antagonisten, wie z. B. Naloxon.

Pentobarbital

Wirkungen

Hypnotische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus der Hirndrucksenkung durch Pentobarbital und anderer Barbiturate, z. B. ▶ **Thiopental** ist unbekannt.

Resorption

Aufgrund der relativ hohen Lipophilie nach peroraler Einnahme schnelle und vollständige Resorption, die bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verlangsamt ist. Maximale Plasmakonzentrationen nach ca. 2 h, bei Gabe einer wässrigen Lösung des Natriumsalzes bereits nach 0,5 h. Nach rektaler Verabreichung geringere und unsichere Bioverfügbarkeit. Pentobarbital entsteht auch durch Desulfurierung von Thiopental. Eiweißbindung 55%. Wirkbeginn nach ca. 10–15 min, Dauer 3–4 h.

Elimination

Überwiegend hepatische Metabolisierung, durch Hydroxylierung bzw. Carboxylierung. Die Halbwertszeit beläuft sich auf 15–48 h.

Anwendungsgebiete

Als ultima ratio zur Senkung des erhöhten intrakraniellen Druckes.

Dosierung und Art der Anwendung

Zur Senkung des Hirndruckes ist unter gleichzeitiger kontrollierter Beatmung und unter Kontrolle des Hirndruckes eine Dosis von 2000–5000 mg/d erforderlich.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Da wässrige Lösung stark alkalisch, bei i. v. Gabe große Vorsicht, perivaskuläre oder i. a. Injektion vermeiden! Langsam injizieren, cave Atemdepression!

Pentoxifyllin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Claudicat[®] retard Filmtbl.; Rentylin[®] 400/600 Ret.-Tbl., Inj.lösg.; Trental[®] 400/600 Ret.-Tbl., Inj.lösg.

Wirkungen

Pentoxifyllin ist ein Methylxanthin, das die Perfusion bei gestörter Mikrozirkulation in peripheren und zerebralen Gefäßen verbessert. Als Wirkungsmechanismus wird eine Verbesserung der hämorrheologischen Eigenschaften wie Erythrozytenverformbarkeit, Blutviskosität, Thrombozytenaggregation und Plasmafibrinogenkonzentration angenommen. Die durch Pentoxifyllin vermittelte thrombozytenaggregationshemmende Wirkung beruht auf einer Steigerung der Prostacyclin- bzw. auf einer Hemmung der Thromboxan-Synthese.

Resorption

Pentoxifyllin wird beim Menschen rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach peroraler Applikation von 400 mg werden nach 1 h maximale Plasmakonzentrationen von 1100 µg/L gemessen, während die Plasmakonzentration nach einer Retard-Tablette mit dem gleichen Wirkstoffgehalt nach 3,3 h 300 µg/L erreichten und für ungefähr 12 h konstant blieben. Die Verteilung der Substanz verläuft schnell, ähnliche Wirkstoffkonzentrationen wurden in Gehirn, Herz, Leber, Lunge, Nieren und Skelettmuskulatur gefunden. Pentoxifyllin und seine Metaboliten erscheinen relativ rasch nach ca. 2 h in der Muttermilch.

Elimination

Pentoxifyllin unterliegt einem first-pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 20–50%. Pentoxifyllin wird zu mehr als 90% über die Niere größtenteils in Form von wasserlöslichen Metaboliten ohne Konjugation ausgeschieden.

Anwendungsgebiete

Pentoxifyllin ist als Monopräparat in Tablettenform in Dosen von 100, 400 und 600 mg und in Injektionszubereitungen mit 100 bzw. 300 mg erhältlich. Die Gesamttagesdosis beträgt 1200 mg. Die therapeutische Wirksamkeit bei peripheren Durchblutungsstörungen gilt als gesichert. In mehreren offenen Studien wurde ein gutes therapeutisches Ergebnis hauptsächlich im Hinblick auf die Gehstrecke bei 80% der Patienten dokumentiert. Auch bei diabetisch bedingten Gefäßkomplikationen wird eine Wirksamkeit von Pentoxifyllin diskutiert. Zerebrale, Innenohr- und okuläre Durchblutungsstörungen sind fragliche Indikationsgebiete für Pentoxifyllin.

Unerwünschte Wirkungen

Gelegentlich können Kopfschmerz oder Schwindel auftreten, die in Einzelfällen ein Absetzen der Behandlung erfordern. In Einzelfällen wurde eine Thrombozytopenie festgestellt. Gastrointestinale Störungen (Magendruck, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) wurden beschrieben. Sehr selten, vor allem nach höheren Dosen, treten Flush, Tachykardie, stenokardische Beschwerden oder Blutdruckabfall auf. Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Juckreiz, Hautrötung, Urticaria oder angioneurotisches Ödem sind äußerst selten und in der Regel reversibel. Netzhautblutungen und -ablösungen können bei diabetischer Retinopathie auftreten.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Akute Blutungen, frischer Herzinfarkt und Überempfindlichkeit gegen Pentoxifyllin stellen Kontraindikationen dar. Treten großflächige Netzhautblutungen während der Behandlung auf, ist das Präparat abzusetzen. Pentoxifyllin soll nicht während der Schwangerschaft und bei diabetischer Mikroangiopathie (Netzhautblutungen) angewendet werden.

Wechselwirkungen

Die Wirkung von Antihypertensiva kann durch Pentoxifyllin verstärkt werden. Bei hochdosierter parenteraler Anwendung kann die blutzuckersenkende Wirkung von oralen Antidiabetika verstärkt werden.

Perfusionsdruck, zerebraler

Definition

Differenz aus mittlerem arteriellen Druck und intrakraniellen Druck.

Grundlagen

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ist der Zielparameter bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck (ICP). Er sollte möglichst über 70 mmHg liegen. Eine Steigerung des CPP kann sowohl über eine Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes als auch über eine Senkung des ICP erreicht werden.

Pergolid

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Pergolid (Parkotil®).

Wirkungen

In vielen kontrollierten Studien wurde in Kombination mit Dopa eine Verbesserung von Parkinson-Symptomen nachgewiesen. Dabei kam es zu Verlängerungen der On-Zeit und Verkürzung der Off-Zeit. Die Monotherapie kann die Dopa-Pflichtigkeit hinauszögern.

Pharmakologische Daten

Potenter Dopaminagonist, der seine Wirkung hauptsächlich am D2-Rezeptor entfaltet; HWZ ca. 15 h.

Anwendungsgebiete

In der Monotherapie oder als Zusatzmedikation zur Levodopa-Behandlung deutliche Wirkung auf motorische Parkinson-Symptome. Initiale Monotherapie und frühe Kombinationstherapie zeigen eine deutlich verminderte Inzidenz von Spätkomplikationen.

Dosierung/Anwendung

Tag 1–2: 0,05 mg Pergolid. Tag 3–12: Tagesdosis alle drei Tage um 0,1 mg oder 0,15 mg erhöhen. Anschließend jeden dritten Tag um 0,25 mg erhöhen. Mittlere Tagesdosis 3 mg Pergolid. Verteilung auf 3 Einzeldosen. Bei abruptem Absetzen können Halluzinationen und Verwirrtheit ausgelöst werden, daher die Behandlung mit Parkotil ausschleichend beenden.

Unerwünschte Wirkungen

Potenter als L-Dopa bezüglich dem Auslösen von psychiatrischen, gastrointestinalen oder kardialen Nebenwirkungen. Sehr selten: Pleura- oder Retroperitonealfibrose, Pleuraergüsse, Raynaud-Phänomen, Erythromelalgie. Ansonsten ähnlich wie L-Dopa.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Überempfindlichkeit gegenüber Ergotalkaloiden, koronare Herzerkrankung und arteriellen Verschlusskrankheiten, schwere psychische Störungen, unkontrollierte Hypertonie, Nieren- und Lebererkrankungen (mangels Therapieerfahrung), Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre sowie Blutungen im Magen-Darm-Trakt, Schwangerschaft, Stillzeit.

Perilymphfistel

Definition

Diese Erkrankung ist durch eine Kurzschlussverbindung zwischen Mittelohr und Labyrinthorgan bedingt. Sie führt zu einem Menière ähnlichen Symptomkomplex.

Einleitung

Es können Drehschwindelattacken mit fluktuierender Leitungsschwerhörigkeit und Tinnitus auftreten, wobei in der klinischen Untersuchung ein Spontannystagmus wechselnder Richtung, ein Lagerungsnystagmus bei Lagerung zum erkrankten Ohr und ein positives ► **Tullio-Phänomen** imponieren können.

Ursachen einer Perilymphfistel sind meist traumatischer Genese (stumpfes Schädel-Hirn-Trauma, Barotrauma, ausgeprägte pressorische Manöver) bei möglicherweise kongenitaler Schwäche des Ligamentum anulare stapediale oder der runden Fenstermembran.

Diagnostik

Gelegentlich können in der MRT Luftfeinschlüsse im Labyrinthorgan sichtbar gemacht werden.

Therapie

Die Therapie der Wahl ist der operative Fistelverschluss.

Perindopril

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Coversum® Cor 2/4 mg Tbl., -Combi Tbl.

Wirkungen

Perindopril ist ein oral wirksamer Hemmer des Angiotensin-converting-Enzyms (ACE). Perindopril selbst ist eine Vorläufersubstanz, die zu dem pharmakologisch aktiven Perindoprilat bioaktiviert wird. Perindoprilat wirkt durch Hemmung der Bildung von Angiotensin II (► **Enalapril**). Angiotensin II wirkt vasokonstriktorisch, verstärkt die synaptische Transmission im Sympathikus, wirkt zentral blutdrucksteigernd, fördert direkt die Natriumreabsorption in der Niere und stimuliert die Aldosteronsekretion in der Nebenniere. Durch Hemmung der Angiotensin II-Bildung wirkt Perindopril blutdrucksenkend.

Wirkungsverlauf

Perindopril wird zu 75–85% schnell aus dem Darm resorbiert. Ein Drittel der resorbierten Menge wird in Perindoprilat umgewandelt (t_{max} für Perindoprilat 2–4 h). Damit liegt die Bioverfügbarkeit um 25%. Das VVol. ist gering (0,2 l/kg) und Perindoprilat wird nur wenig (um 15%) an Plasmaproteine gebunden. Nach i. v. Gabe werden 70% der Gesamtdosis in 5 Tagen im Urin wiedergefunden. Bei alten Menschen ist die Elimination verlangsamt.

Anwendungsgebiete

Perindopril ist für die Behandlung leichter und mittelschwerer Formen der arteriellen Hypertonie zugelassen. Es ist in Dosen von 4–8 mg/d wirksam. Bei älteren Menschen sollte die Dosis wegen der verlangsamt Ausscheidung auf 2 mg/d reduziert werden. Ein Effekt in der Sekundärprophylaxe des Hirninfarktes ist belegt.

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Perindopril entsprechen denen anderer nicht-SH-gruppenhaltiger ACE-Hemmer (Enalapril). Am häufigsten werden folgende unerwünschten Wirkungen beobachtet: Schwindel, Müdigkeit, Husten, Störungen der Sexualfunktion, Hautausschlag.

„Periodic limb movements“

► Restless-Legs-Syndrom

Periodische Paralyse

Synonyme

Episodische Paralyse

Definition

Gruppe erworbener oder erblicher Erkrankungen mit ausgeprägten Lähmungsattacken, die durch eine gestörte Funktion von Kationenkanälen (insbesondere Natriumkanälen) oder durch Elektrolytstörungen bedingt sind.

Einleitung

Bei der ► **hyperkaliämischen episodischen Paralyse** (Hyper-PP) ist durch längere Depolarisation (z. B. durch Kalium) die Inaktivierung defekter spannungsabhängiger Natriumkanäle gestört.

Die ► **hypokaliämische episodische Paralyse** (Hypo-PP, Typ 1) geht auf einen Defekt des muskulären Kalziumkanals zurück. Bei der hypokaliämischen episodischen Paralyse (Typ 2) ist die Dichte spannungsabhängiger Natriumkanäle reduziert und die Inaktivierung vermehrt. Ob es sich bei der äußerst seltenen autosomal-dominanten normokaliämischen Paralyse um eine einheitliche Erkrankung handelt ist ungeklärt.

Periodische Lähmungen werden gelegentlich im Rahmen von Elektrolytstörungen bei endokrinen Krankheiten beobachtet. Dazu zählen insbesondere Hypokaliämie beim Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus) und bei der Thyreotoxikose. Eher selten sind hyperkaliämische Paralysen beim M. Addison.

Diagnostik

Serumelektrolyte, insbesondere Kalium in der Attacke und im Intervall, ggf. Mehrfachbestimmung. CK, Kreatinin, TSH, Kortisol basal, ggf. Aldosteron im 24 h Sammelurin.

Ggf. Provokationstests (nicht bei manifester Elektrolytstörung!).

EMG im Intervall und in der Attacke. Hypo-PP: In der vollständigen Lähmung elektrische Stille. Hyper-PP: Bei schwerer Lähmung wenige motorische Einheiten mit verlangsamter Frequenz.

Ggf. Muskelbiopsie (vakuoläre Myopathie bei Hypo- und Hyper-PP).

Therapie

Je nach Ursache der periodischen Paralyse:

Bei Hypo-PP kohlenhydratreiche Mahlzeiten und körperliche Anstrengung meiden. Kalium oral (z. B. 2 Tbl. Kalinor-Brause® aufgelöst). Bei Hyper-PP häufige kleine, kohlenhydratreiche Mahlzeiten. Ggf. kaliumsenkende Diuretika oder Azetazolamid.

Perkussionsmyotonie

- ▶ Myotonie/myotone Syndrome, Perkussionsmyotonie

Perniziösa-Psychose

Definition

Organische Psychose bei Vitamin B₁₂-Mangel (▶ Myelose, funikuläre).

Peroneuslähmung (Nervus peroneus)

- ▶ Nervus peroneus, Läsion

Peroxisomenerkrankungen

Synonyme

- ▶ Peroxisomale Erkrankungen

Definition

Peroxisomenerkrankungen sind autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankungen (Ausnahme: X-chromosomale Adrenoleukodystrophie), die durch Störungen des peroxisomalen Proteintransports oder der peroxisomalen Proteinverwertung mit der Folge generalisierter biochemischer Funktionsstörungen verursacht sind.

Einleitung

Peroxisomen sind ubiquitär auftretende Organellen eukaryoter Zellen und in zahlreiche anabole und katabole Stoffwechselprozesse eingebunden, wobei die überlangkettigen Fettsäuren das Hauptsubstrat der in den Peroxisomen oxidierten Substanzen sind. Man unterscheidet zwischen den Zellweger-Syndromen und der rhizomelischen Chondrodysplasia punctata, wobei ersteres das schwere zerebrohepatorenale Syndrom (▶ M. Zellweger), die neonatale Adrenoleukodystrophie, der infantile M. Refsum und einige mild verlaufende Varianten umfasst.

Diagnostik

Die Peroxisomenerkrankungen unterscheiden sich zwar in ihrem Phänotyp, führen aber überwiegend zu neurologischen Symptomen, so dass bei allen Erkrankungsformen die Kombination klinischer Symptome mit entsprechenden Veränderungen in der Elektrophysiologie (Neurographie, evozierte Potenziale) und der Bildgebung aufzufinden sind. Laborchemisch sind erhöhte überlangkettige Fettsäuren mit Erhöhung der C26:C22-Ratio im Serum wegweisend. Pränatale Diagnostik ist für mehrere der Erkrankungsformen durch molekulargenetische Testung möglich.

Therapie

Bei Patienten mit einer Peroxisomenerkrankung treten zumeist während der fetalen Entwicklung Schäden auf, so dass eine spezifische Therapie nur bedingt erfolgversprechend ist. Eine diätetische Therapie des M. Refsum durch phytansäurefreie Diät und Plasmapherese ist im beschränkten Maße möglich. Während unkontrollierte Studien Symptomverbesserung nach Verabreichung von Olein- und Erucasäure (Lorenzos Öl) oder Docosahexanoinsäure (DHA) beschreiben, fehlen kontrollierte Studien [1].

Literatur

1. Raymond GV. Peroxisomal disorders. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:572–576

Perseveration

Definition

Haftenbleiben an Vorstellungen bzw. beharrliches Wiederholen von Bewegungen oder Wörtern.

Einleitung

Formen:

- Motorische Perseveration: Repetitives Wiederholen einmal begonnener motorischer Aktionen, zwischen Aktion und ihrer Wiederholung liegt kein Intervall.
- Perseveration von Aktionsschemata: Starres Beibehalten von Aktionen, die wechseln können und nach einem Intervall wiederkehren können.
- Sprachliche Perseveration: Formstarre Wiederholung inhaltlich unangemessener, zuvor benutzter Wörter und Paraphrasen, die nach Intervallen wiederkehren können.

Pfeiffer-Drüsenfieber

- ▶ Enzephalitis, Epstein-Barr-Virus-Enzephalitis

PFO (persistierendes Foramen ovale)

Synonyme

Offenes Foramen ovale, patent foramen ovale, Foramen ovale persistens

Definition

- ▶ Foramen ovale, persistierendes

Phakomatose

Synonyme

Dysgenetisches Syndrom, familiäres Tumorsyndrom

Definition

Phakomatosen sind erbliche neurokutane Missbildungssyndrome, die mit Keimzellmutationen in Genen assoziiert sind, die für putative Tumorsuppressoren kodieren.

Einleitung

Dysgenetische Syndrome sind mit bestimmten Tumoren des peripheren und/oder zentralen Nervensystems verbunden, wie ▶ **Neurofibromatose Typ 1**, ▶ **Neurofibromatose Typ2**, ▶ **Hippel-Lindau-Syndrom** und ▶ **Gorlin-Goltz-Syndrom**.

Ein pathognomonischer Tumor für die tuberöse Sklerose ist das subependymale ▶ **Riesenzellastrozytom**, für das Cowden Syndrom das dysplastische ▶ **Gangliozytom** des Zerebellums. Das sehr seltene autosomal-dominante Turcot-Syndrom ist durch das Auftreten von ▶ **Glioblastomen** oder ▶ **Medulloblastomen** in Assoziation mit einer familiären Polyposis coli oder mit einer hereditären nicht polypösen Form kolorektaler Tumoren gekennzeichnet.

Diagnostik

Die Diagnostik der o.g. Erkrankungen bzw. der Erkrankungsmanifestationen werden unter den entsprechenden Stichworten besprochen (▶ **Neurofibromatose Typ 1**, ▶ **Neurofibromatose Typ2**, ▶ **Hippel-Lindau-Syndrom**, ▶ **Gorlin-Goltz-Syndrom**, ▶ **Riesenzellastrozytom**, ▶ **Gangliozytom**, ▶ **Glioblastom**, ▶ **Medulloblastom**).

Therapie

Die Therapie der o.g. Erkrankungen bzw. der Erkrankungsmanifestationen werden unter den entsprechenden Stichworten besprochen (▶ **Neurofibromatose Typ 1**, ▶ **Neurofibromatose Typ2**, ▶ **Hippel-Lindau-Syndrom**, ▶ **Gorlin-Goltz-Syndrom**, ▶ **Riesenzellastrozytom**, ▶ **Gangliozytom**, ▶ **Glioblastom**, ▶ **Medulloblastom**).

Pharynxmyoklonus

- ▶ Myoklonus, Gaumensegelmuskulatur/-tremor

Phenazon

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Aequiton[®] Filmtbl.; Migräne-Kranit[®] Tbl.

Wirkungen

Phenazon ist der erste rein synthetisch gewonnene Arzneistoff. Es zeigt deutliche analgetische und antipyretische, aber nur geringe anti-phlogistische Wirkungen. Als Möglichkeiten eines zentralnervösen Wirkmechanismus werden eine Hemmung schmerzrelevanter Afferenzen im Rückenmark bzw. eine besondere Reduktion der Prostaglandinproduktion in bestimmten Hirnarealen vorgeschlagen. Aber auch eine funktionelle Normalisierung von plastischen Veränderungen der Nocisensoren im traumatisierten Gewebe durch Pyrazole wird behauptet.

Resorption

Phenazon wird nach peroraler Gabe schnell und nahezu vollständig absorbiert; orale Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Galenik 95–100%. Die Plasmaproteinbindung ist gering (<10%).

Elimination

Die Elimination von Phenazon erfolgt metabolisch und ist vom Funktionszustand der Leber abhängig. Dementsprechend ist die Plasmahalbwertszeit variabel – im Mittel liegt sie zwischen 11 und 12 h. 90 bis fast 100% einer Einzeldosis von Phenazon werden als Metaboliten innerhalb von fünf Tagen im Harn gefunden.

Dosierung und Art der Anwendung

Leichte bis mäßig starke Schmerzen sowie Fieber werden als Indikation für Phenazon angegeben. Die Einzeldosis beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahren 500–1000 mg p. o. (maximale Tagesgesamtdosis 4000 mg), bei Kindern von 7–15 Jahren 300 mg (maximale Tagesgesamtdosis 1200 mg).

Unerwünschte Wirkungen

Im Vordergrund der unerwünschten Wirkungen stehen allergische Reaktionen (Haut und Schleimhäute betreffend). Einzelfälle von toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) sind beschrieben worden. Wie für andere Pyrazole sind auch für Phenazon Schockreaktionen

und Agranulozytosen bekannt geworden; über ihre Inzidenz besteht allerdings Unklarheit. Bei akuter hepatischer Porphyrie und bei genetisch bedingtem Mangel an Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (hämolytische Anämie) soll es zur Symptomverstärkung kommen.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Phenazon ist absolut kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Pyrazolderivate und Phenylbutazon, genetisch bedingtem Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel und akuter intermittierender Porphyrie. Die Anwendung von Phenazon bei Säuglingen und Kindern unter 7 Jahren ist aufgrund des unzureichenden Erkenntnisstandes nicht angezeigt. Eine Anwendung während der Schwangerschaft und der Stillzeit ist durch den Arzt sorgfältig abzuwägen. In den letzten sechs Wochen der Schwangerschaft darf Phenazon nicht eingenommen werden, da eine wehenhemmende Wirkung sowie eine erhöhte Blutungsneigung post partum nicht ausgeschlossen werden können.

Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin kann Phenazon zu einer verkürzten Thromboplastinzeit führen. Arzneistoffe, die das P 450-System hemmen, z. B. Cimetidin, Propranolol, können eine verlängerte Halbwertszeit von Phenazon bedingen. Umgekehrt wird seine Halbwertszeit durch Induktoren des P 450-Systems, z. B. bestimmte Antiepileptika, Barbiturate, verkürzt. Die akute Toxizität von Phenazon ist als gering einzuschätzen. Bei Überdosierung muss vor allem mit zentralnervösen Störungen, z. B. epileptischen Krämpfen gerechnet werden. Die vitalen Funktionen können betroffen sein.

Phenobarbital

Zubereitungen

Tabletten, Injektionslösung zur i. v.- oder i. m.-Applikation.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Lepinal[®] 100 Tabletten à 100 mg.
Lepinaletten[®] Tabletten à 15 mg.
Luminal[®] Tabletten à 100 mg.

Luminal[®] Ampullen à 200 mg.
 Luminaletten[®] Tabletten à 15 mg.
 Phenaemal[®] Tabletten à 100 mg.
 Phenaemaletten[®] Tabletten à 15 mg.
 Maliasin[®] Tabletten à 100 mg (Barbexaclon
 100 mg=Phenobarbital 60 mg
 +Propylhexedrin).

Wirkungen

Haupteffekt: GABA-erge Wirkung (erhöhte Chloridleitfähigkeit durch Interaktion mit dem GABA_A-Rezeptor). Zusätzlich Membranstabilisierung über die Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle.

Pharmakologische Daten

Bei oraler Gabe langsame, aber fast vollständige Resorption. Plasmaeiweißbindung ca. 40–60%. Halbwertszeit bei Erwachsenen ca. 60–140 h, bei Kindern ca. 30–50 h; Steady State (Erwachsene) nach 2–3 Wochen. Hepatische Metabolisierung, stark leberenzyminduzierende Wirkung.

Anwendungsgebiete

► **Fokale** und ► **generalisierte Epilepsien**. Aufgrund stark sedierender und negativ psychotroper Effekte zunehmend Medikament der 2. Wahl, Einsatz vorwiegend bei ansonsten therapierefraktären ► **generalisierten tonisch-klonischen Anfällen**.

Injektionslösung, ► **Status epilepticus**, ► **Grand-mal-Status**.

Dosierung/Anwendung

Bei Langzeitbehandlung Entzugsanfälle.

Unerwünschte Wirkungen

Sehr selten Hauterscheinungen, z. B. morbilliformes Exanthem. Häufig stark sedativer Effekt, der bei einem Teil der Fälle infolge zentraler Adaptation innerhalb einiger Wochen wieder verschwindet. Weitere zentralnervöse Nebenwirkungen sind Ataxie, Dysarthrie, Diplopie, anterograde Amnesie, Schwindel, Kopfschmerzen und depressive Verstimmung. Insbesondere bei Kindern und älteren Patienten werden auch paradoxe Reaktionen mit Unruhe, Aggressivität und Verwirrtheit beobachtet. Bei Therapiebeginn können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Selten Leberfunktionsstörungen bis hin zu Lebernekrosen und Porphyrie. Nach langjähriger Behandlung medikamentenspezifische

Polyfibromatose (Dupuytren-Kontraktur bis 30%, schmerzhafte Schultersteife bis 3%) sowie Osteopathia antiepileptica. Sehr selten hämatotoxische Nebenwirkungen (aplastische oder megaloblastische Anämie, Leuko- oder Panzytopenie). Zu beachten ist eine mögliche Provokation ► **komplex-fokaler Anfälle** und ► **Absencen**. Risiko teratogener Nebenwirkungen etwa im Bereich von ► **Carbamazepin**.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Bekannte hepatische Porphyrie. Vorsicht bei vorbestehenden kognitiv-mnestischen Defiziten und Wesensänderungen.

Wechselwirkungen

Mögliches Absinken des Phenobarbitalspiegels durch Zugabe von Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Vitamin B₆, Acetazolamid und Theophyllin. Anstieg von Phenobarbital u. a. durch Valproinsäure, Felbamat, Ethosuximid, Miconazol, Isoniazid, Clomipramin und Cimetidin. Als Enzyminduktor Erniedrigung der Serumspiegel von ► **Felbamat**, ► **Lamotrigin**, ► **Topiramat**, ► **Carbamazepin**, ► **Valproinsäure**, trizyklischer Antidepressiva, Digitalisglykosiden, hormoneller Kontrazeptiva, Phenprocoumon und Theophyllin.

Bewertung

Stark wirksames Antiepileptikum mit breitem Wirkungsspektrum, aber aufgrund sedierender und negativ psychotroper Effekte abnehmende Bedeutung in der Langzeittherapie.

Phenprocoumon

Zubereitungen

Tabletten, Filmtabletten à 3 mg Wirkstoff.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Marcumar[®] Tabletten, Phenprocoumon-ratiopharm[®] Tabletten, Falithrom[®] Filmtabletten.

Wirkungen

- Phenprocoumon gehört zur Gruppe der ► **Cumarine**.
- Bewirkt die Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X durch Ausbildung funktionsuntüchtiger Gerinnungsproteine.

- Dadurch wird die Aktivierung des Prothrombinkomplexes blockiert.
- Gerinnungshemmung nur *in vivo*.

Pharmakologische Daten

- Gute enterale Resorption nach oraler Gabe.
- Verzögerter Wirkungseintritt, da bei Therapiebeginn noch funktionstüchtige Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren vorhanden sind.
- Hohe Eiweißbindung, Verdrängung aus der Eiweißbindung führt rasch zu einer verstärkten Wirksamkeit.
- Hepatische Metabolisierung, renale Elimination der Metaboliten.
- Halbwertszeit: Etwa 7 Tage.

Anwendungsgebiete

- Primär- und Sekundärprophylaxe kardialer Embolien (insbesondere bei Vorhofflimmern und mechanischem Klappenersatz).
- Primär- und Sekundärprophylaxe thrombotischer und thrombembolischer Ereignisse bei Hyperkoagulabilitätssyndromen (► **Hyperkoagulabilität**).
- Sekundärprophylaxe nach tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien.
- Neurovaskulär: Intrakranielle Stenosen, Basilarisstenose, Dissektion der extrakraniellen Hirngefäße.

Dosierung/Anwendung

- Nur orale Gabe möglich.
- Therapiekontrolle durch Messung von INR (und Quick).
- Die zur Standardisierung eingeführte INR (international normalized ratio) ist eine laborunabhängige Messgröße und erlaubt im Gegensatz zum Quickwert die Vergleichbarkeit von Messwerten aus unterschiedlichen Laboratorien.
- Je nach Indikation werden unterschiedliche INR-Werte angestrebt, man spricht von:
 - „high dose“-Antikoagulation bei einer INR zwischen 3,0 und 4,5 (Quick ca. 24% bis 15%).
 - „low dose“-Antikoagulation bei einer INR zwischen 1,5 und 2,5 (Quick ca. 45% bis 29%).
- Zu Beginn zur Therapiekontrolle tägliche Überprüfung von INR (und Quick), Reduktion der Kontrollen je nach Compliance des Patienten und Einstellbarkeit.

- Übliches Aufsättigungsregime: Tag 1: 3 Tabl., Tag 2: 2 Tabl., Tag 3: 1 Tabl.

Unerwünschte Wirkungen

Blutungen als Hauptkomplikation (intrakraniell, gastrointestinal, urogenital). Das Blutungsrisiko steigt mit zunehmender INR bzw. fallendem Quickwert. Seltener: Haarausfall, Cumarinkrosen im subkutanen Fettgewebe.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

- Plazenta- und muttermilchgängig, teratogen: kontraindiziert während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Erhöhte Blutungsneigung (z. B. bei Leberinsuffizienz, Thrombozytopenien, u. v. m.)
- Perioperative Phase (insbesondere Eingriffe am ZNS): Hier wird häufig passager auf die besser steuerbare intravenöse Antikoagulation mit Heparin umgestellt.
- Diabetische Retinopathie.
- Gastrointestinale Ulzera.
- Unkontrollierte arterielle Hypertonie.
- Aneurysmen.
- Mangelnde Compliance.
- Erhöhte Sturzneigung.

Wechselwirkungen

- Beeinflussung der Phenprocoumonwirkung durch Vitamin K-reiche Ernährung (z. B. Spinat und Kohlgemüse).
- Antagonisierung durch Gabe von Vitamin K (Konaktion® oral oder intravenös), bei lebensbedrohlichen Blutung Gabe von Gerinnungsfaktoren.
- Wirkungsverstärkung/Wirkungsabschwächung durch andere Medikamente.

Bewertung

Die korrekte Indikationsstellung sowie die Abschätzung der Compliance des Patienten und des Blutungsrisikos sind unerlässlich zur Vermeidung von Komplikationen.

Phenylketonurie

Synonyme

Fölling-Krankheit, Phenylbenztraubensäure-Oligophrenie

Definition

Autosomal-rezessive Stoffwechselerkrankung, bei der es infolge eines Phenylalaninhydroxylase-Mangels zu vermehrter Bildung von Phenylbenztraubensäure und anderer Metaboliten kommt und unbehandelt zu psychomotorischer Retardierung führt.

Einleitung

Häufigkeit dieser erblichen Stoffwechselerkrankung in der Bundesrepublik Deutschland beträgt 1:10.000. Infolge des Phenylalaninhydroxylase-Mangels kommt zu einer Störung des Umbaus von Phenylalanin zu Tyrosin mit konsekutivem Anstieg von Phenylbenztraubensäure und anderer Metaboliten, die im Harn ausgeschieden werden (mäuseartiger Geruch). Ohne Behandlung kommt es zu einer Entwicklungsstörung mit psychomotorischer Retardierung, ▶ **Krampfanfällen**, ▶ **Mikrozephalus**, Pigmentarmut, Neigung zu Ekzemen. Milde Verläufe können vorkommen.

Diagnostik

Neugeborenen-Screening mit Guthrie-Test am 4.–6. Lebenstag.
Pränatal-Diagnostik ist in der Regel möglich.

Therapie

Phenylalaninarme Ernährung und Aminosäuresubstitution evtl. lebenslang.

Nachsorge

Kontrolle der Phenylalaninkonzentration im Blut (<6 mg/dl).
Frauen mit Phenylketonurie sollten besonders im fertilen Alter die Diät zur Verhinderung einer Phenylalanin-Embryopathie einhalten. Präkonzeptionelle Einstellung der Phenylalaninkonzentration auf <4 mg/dl.

Prognose

Das Ausmaß der Hirnschädigung hängt mit der Höhe des Phenylalaninspiegels zusammen. Je früher die diätetischen Maßnahmen begonnen werden, umso erfolversprechender sind sie. Bei Behandlungsbeginn innerhalb der ersten 2 Lebensmonate erfolgt eine regelrechte Entwicklung, jenseits des 3.–5. Lebensjahres ist der Intelligenzdefekt nicht mehr positiv zu beeinflussen.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Phenylalaninarme Ernährung und Aminosäuresubstitution evtl. lebenslang. Im Alter von 8–10 Jahren ist der Übergang zu einer normalen, jedoch eiweißbeschränkten Kost vertretbar.

Phenytoin

Synonyme

Diphenylhydantoin

Zubereitungen

Tabletten zur oralen Verabreichung, Injektionslösung und Infusionskonzentrat zur intravenösen Applikation.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Phenhydan[®] Tabletten à 100 mg.
Zentropil[®] Tabletten à 100 mg.
Epanutin[®] Suspension (5 ml=30 mg).
Phenhydan[®] Ampullen à 5 ml (=250 mg).
Phenhydan[®] Infusionskonzentrat 50 ml (=750 mg).

Wirkungen

Der Hauptwirkmechanismus von Phenytoin ist die Membranstabilisierung, die über die Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle vermittelt wird. Daneben sind auch eine Verminderung des Kalziumeinstroms sowie modulierende Einflüsse auf die Freisetzung von Neurotransmittern (GABA, Glutamat) beschrieben.

Pharmakologische Daten

Oral verabreichtes Phenytoin wird zu fast 90%, jedoch langsam (über ca. 24 h) resorbiert und hepatisch metabolisiert. Klinisch bedeutsam ist die nichtlineare Pharmakokinetik bei steigender Plasmakonzentration, die bei der Aufdosierung berücksichtigt werden muss. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei Erwachsenen zwischen 20 und 40 h (Steady State nach 7–28 d). Die Eiweißbindung ist mit 70–96% hoch, wobei verschiedene Medikamente, insbesondere auch Antiepileptika, zu teilweise beträchtlichen Anstiegen der freien Konzentration und somit vermehrten Nebenwirkungen (bei unverändertem Gesamtserumspiegel!) führen können.

Anwendungsgebiete

1. Epilepsiebehandlung:
Phenytoin stellt ein stark wirksames Medikament für die Mono- und Kombinationstherapie ► **fokaler Epilepsien** dar. Weiterhin ist auch die Wirksamkeit gegen primär ► **generalisierte tonisch-klonische Anfälle** belegt. In seiner parenteralen Applikationsform ist es in der Stufentherapie des ► **Status epilepticus** von Bedeutung. Unwirksam ist es bei ► **Blitz-Nick-Salaam-Anfällen**, ► **Absencen** und bei ► **myoklonischen Anfällen** vom Impulsiv-Petit-Mal-Typ. Bei diesen Anfallsarten kann unter Phenytoingabe sogar eine Verschlechterung eintreten.
2. Trigeminusneuralgie:
Die Wertigkeit von Phenytoin zur Behandlung der Trigeminusneuralgie ist etwa vergleichbar mit der von ► **Carbamazepin**. Die Dosierung erfolgt entsprechend dem Einsatz als Antiepileptikum.

Dosierung/Anwendung

Die Aufdosierung erfolgt bei Erwachsenen zunächst in Schritten von 100 mg jeden 2. bis 3. Tag (als Zweimalgabe/d, ggf. auch nur als Einmalgabe/d), wobei die endgültige Dosis in der Regel bei 4–5 mg/kg Körpergewicht liegt. Angesichts der nichtlinearen Kinetik muss in höheren Dosisbereichen (ab 300 mg/d bzw. Serumspiegel >15 µg/ml.) langsam in 25 mg-Schritten und unter Kontrolle von Nebenwirkungen und Serumspiegeln weiter erhöht werden, da bereits geringe Dosiserhöhungen zu erheblichen Anstiegen der Serumkonzentration führen können. Ist bei Neueinstellung angesichts hoher Anfallsfrequenz eine rasche Wirkung erforderlich, kann eine Boosterung in Form von 250 mg i. v. oder 200–300 mg oral durchgeführt werden.

Zur Therapie des Status epilepticus mit Phenytoin-Infusionskonzentraten, ► **Status epilepticus**.

Unerwünschte Wirkungen

Allergische Hautreaktionen in Form von Exanthemen (u. U. mit Fieber, Lymphknotenschwellung, Eosinophilie) können in den ersten Behandlungswochen bei 5–10% der Patienten auftreten; als schwere Komplikation sind Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrome beschrieben. Dosisabhängige neurotoxische Nebenwirkun-

gen sind Benommenheit, Müdigkeit, Schwindel, Doppelbilder, Gleichgewichtsstörungen, verwaschenes Sprechen und Übelkeit; objektivierbare Symptome einer Überdosierung sind psychomotorische Verlangsamung, Blickrichtungsnystagmus und Gangataxie. Selten sind choreatische oder dystone Dyskinesien, Myoklonien und exogene, „toxische“ Psychosen mit paranoider oder deliranter Symptomatik. Die Entstehung einer Kleinhirnatrophie mit zerebellarer Symptomatik wird kontrovers diskutiert, bei langdauernder Überdosierung aber für möglich erachtet. Unter Langzeittherapie wurde über sensible Polyneuropathien berichtet. Selten werden dosisunabhängige hämatotoxische Nebenwirkungen (Leuko- bzw. Granulozytopenie, megaloblastische Anämien) beobachtet. Durch eine Zunahme von Fibroblasten und des Bindegewebes entwickeln bis zu 40% der Patienten eine Gingivahyperplasie, zusätzlich kann eine Vergrößerung der Gesichtszüge auftreten. Hypertrichose und fleckige Hyperpigmentierung können insbesondere bei Frauen zu kosmetischen Problemen führen. Bei ca. 30% der Patienten finden sich Laborveränderungen, die auf eine Osteopathia antiepileptica hinweisen (erhöhte alkalische Phosphatase, erniedrigte Vitamin D-Spiegel).

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Bekannte hepatische Porphyrie. Vorbestehende schwere Schädigungen der Blutzellen und des Knochenmarks. Die i. v.-Gabe ist bei AV-Block und Z. n. Myokardinfarkt vor ≤3 Monaten kontraindiziert. Phenytoin kann zur Verschlechterung einer Myasthenie führen.

Wechselwirkungen

Durch die enzyminduzierende Wirkung führt Phenytoin zum beschleunigten Abbau zahlreicher Medikamente, (insbesondere auch anderer Antiepileptika), z. B. von ► **Carbamazepin**, ► **Felbamat**, ► **Lamotrigin**, ► **Tiagabin**, ► **Topiramamat**, ► **Valproinsäure**, Amiodaron, Kalziumantagonisten, Digitalisglykosiden, Folsäure, Kontrazeptiva, Mexiletin, Phenprocoumon, Propranolol, Theophyllin.

Eine Zunahme des Phenytoinspiegels bewirken z. B. Felbamat, Topiramamat, Allopurinol, Amiodaron, verschiedene Antibiotika (insbesondere Isoniazid, Sulfonamide, Trimethoprim), Cimetidin, Disulfiram, Fluoxetin, Ibuprofen, Nifedipin, Ticlopidin, Tizanidin, Trazodon, Viloxazin.

Bewertung

Phenytoin ist ein sehr effektives Standardantiepileptikum zur Behandlung fokaler Epilepsien mit Stärken insbesondere in der Akuttherapie (► **Status epilepticus**). Wegen seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils, vielfacher Interaktionen und seiner nichtlinearen Sättigungskinetik wird Phenytoin in der Langzeitbehandlung allerdings mittlerweile vielfach als Antiepileptikum der zweiten Wahl erachtet.

Phlebothrombose

Synonyme

Venenthrombose

Definition

Unter Phlebothrombose versteht man meist eine Thrombose der tiefen Beinvenen mit dem Risiko einer Lungenembolie.

Einleitung

Venenthrombosen können sowohl die Ursache eines Schlaganfall sein (selten), als auch komplizierend nach einem Schlaganfall auftreten (häufig).

Ätiologie:

- Zirkulationsstörungen: Immobilisation z. B. nach einem Schlaganfall, Abknicken von größeren Venen durch sitzende Zwangshaltung (Flugzeugthrombose).
- Gerinnungsstörungen (Mangel an Gerinnungsinhibitoren z. B. ► **AT III-Mangel** bzw. ► **Protein C/S, Mangel**, Störungen der Fibrinolyse).
- Erhöhte Blutviskosität (Polyglobulie, Exsikkose).
- Exogene Faktoren: Nikotin, orale Kontrazeption.
- Paraneoplastisch.

Lokalisation:

90% im Bereich der unteren, 10% im Bereich der oberen Hohlvene.

Komplikationen:

- Embolien:
Lungenembolien (bis zu 10% aller Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen).
Selten: Paradoxe Embolien bei ► **offenem Foramen ovale**, Vorhofseptumdefekt oder pulmonalen Rechts-Links-Shunts.

- Postthrombotisches Syndrom: Trophische Hautveränderungen, Ulzera.

Klinik der Beinvenenthrombose:

- Lokal: Schmerz, Schwellung, Überwärmung, charakteristisch schmerzhafte Druckpunkte.
- Systemisch: Fieber, Leukozytose.

Klinik der Lungenembolie:

- Angst, Unruhe.
- Husten, Dyspnoe, Tachypnoe, Brustschmerz.
- Tachkardie, Synkope, Schock.
- Oft schubförmiger Verlauf.

Paradoxe Embolien:

- Durch ein ► **persistierendes Foramen ovale (PFO)** kann es zum Übertritt von im venösen System entstandenen Thromben in das arterielle System unter Umgehung des Lungenkreislaufs kommen, was schließlich auch zu zerebralen Ischämien führen kann.
- Jedoch ist bei nur etwa 10–20% der Patienten mit offenem Foramen ovale und Schlaganfall gleichzeitig eine tiefe Beinvenenthrombose nachweisbar (kausaler Zusammenhang daher umstritten).

Diagnostik

- Charakteristische Klinik.
- Beinvenendoppler-/Duplexsonographie.
- Phlebographie: Direkter Thrombusnachweis, sicherstes Verfahren.

Therapie

Therapieziele:

- Auflösung des Thrombus.
- Verhinderung von Komplikationen, insbesondere Lungenembolien.

Allgemeinmaßnahmen:

- Hochlagern.
- Bei Unterschenkelthrombose: Kompressionsverband.
- Stuhlregulation.
- Die Notwendigkeit einer längeren Bettruhe ist zunehmend umstritten.

Spezifische Maßnahmen:

- Intravenöse PTT-wirksame Heparinisierung in der Akutphase, im Anschluss daran Reizdiverprophylaxe durch orale Antikoagulation

für ca. 6 Monate (bei zugrunde liegenden Gerinnungsstörungen ggf. lebenslang).

- Alternativ: Körpergewichtsadaptierte subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin.
- In Einzelfällen: Thrombektomie mittels Katheter.

Prophylaxe:

- Rasche Mobilisation auch in der Akutphase eines Schlaganfalls, ggf. Thromboseprophylaxe durch niedermolekulare Heparin-Gabe.
- Absetzen thrombosefördernder Medikamente.
- Antikoagulation.
- Implantation eines Cava-Schirmchens (in Einzelfällen bei rezidivierenden Lungenembolien trotz Antikoagulation).

Bewertung

- Häufige Komplikation in der Postakutphase eines Schlaganfalls (Immobilisationsthrombose der paretischen Körperhälfte).
- Seltene Ursache bei sog. kryptischen Schlaganfällen und persistierendem Foramen ovale.

Prognose

Bei rechtzeitiger Diagnostik und Therapie meist gut.

Phobie, phobische Störung

Definition

Bei Patienten mit einer phobischen Störung wird durch bestimmte, meist ungefährliche Situationen oder Objekte eine unangemessen Furcht provoziert, wobei die auslösenden Stimuli meist außerhalb der betroffenen Person liegen und typischerweise gemieden oder voller Angst ertragen werden.

Einleitung

Man unterscheidet die ► **Agoraphobie**, die ► **soziale Phobie**, und die isolierten Phobien (z. B. **Hydrophobie** (► **Phobie, phobische Störung, Hydrophobie**), **Klaustrophobie** (► **Phobie, phobische Störung, Klaustrophobie**), **Phonophobie** (► **Phobie, phobische Störung, Phonophobie**) oder **Photophobie** (► **Phobie, phobische Störung, Photophobie**)).

Es sind doppelt so viel Frauen wie Männer be-

troffen. Der Erkrankungsbeginn liegt meist vor dem 20. Lebensjahr.

Therapie

Bei allen phobischen Störungen sind in erster Linie die kognitive ► **Verhaltenstherapie** und das Expositionstraining indiziert. Bei nicht befriedigender Behandlung sollte auf SSRI und Imipramin zurückgegriffen werden.

Bei sozialen Phobien werden eher MAOH, für isolierte Phobien auch β -Blocker empfohlen. Wichtig ist die langsame Aufdosierung und wegen des Abhängigkeitspotenzials nur kurzfristige Gabe von Benzodiazepinen.

► **Agoraphobie**

► **Phobischer Attackenschwindel**

Phobie, phobische Störung, Hydrophobie

Definition

Die Hydrophobie bezeichnet eine unangemessene Furcht vor Wasser (isolierte ► **Phobie**).

Einleitung

Siehe Phobie.

Therapie

Siehe Phobie.

Phobie, phobische Störung, Klaustrophobie

Definition

Klaustrophobie bezeichnet die Angst vor zu engen Räumen.

Therapie

Siehe Phobie.

Phobie, phobische Störung, Phonophobie

Definition

Die Phonophobie ist eine isolierte ► **Phobie** vor Geräuschen und Lauten.

Therapie

Siehe Phobie. ▶ Migräne

Phobie, phobische Störung, Photophobie

Definition

Eine Photophobie ist eine isolierte ▶ Phobie vor Licht und Helligkeit.

Therapie

Siehe Phobie. ▶ Migräne

Phobie, phobische Störung, soziale

Definition

Eine soziale ▶ Phobie bezeichnet eine unangemessene Furcht vor der prüfenden Beurteilung durch andere Menschen.

Therapie

Siehe Phobie.

Phosphofruktokinase-Mangel, Glykogenose Typ VII

Synonyme

Tarui-Syndrom

Definition

Seltene Glykogenspeicherkrankheit, die durch Mangel an Muskelphosphofruktokinase charakterisiert ist.

Einleitung

Autosomal-rezessiver Gendefekt auf Chromosom 1cenq32. Die Erkrankung wurde bei Japanern, askenasischen Juden und verschiedenen europäischen Patienten identifiziert. Die Muskelphosphofruktokinase ist ein Schrittmacherenzym des Embden-Meyerhof-Abbauweges und insofern rechnet die Störung auch zu den Erkrankungen mit Defekt der Glykolyse. Glukose wird über die Hexokinase phosphoryliert, durch die Glukosephosphatisomerase in Fruktose-6-Phosphat umgewandelt und von der

Phosphofruktokinase zusätzlich in Position 1 phosphoryliert. Der Enzymdefekt führt zur Anhäufung von Glukose- und Fruktose-6-Phosphat. Wohl reaktiv sind die Glykogensynthese und Glykogenspeicherung vermehrt.

Die Erkrankung ähnelt in jeder Beziehung stark dem Muskelphosphorylase-Mangel (▶ Muskelphosphorylase-Mangel, Glykogenose Typ V). Zusätzlich besteht eine Neigung zur hämolytischen Anämie. Im Muskel findet sich ein völliger oder doch hochgradiger Enzymmangel, während in Erythrozyten die Enzymaktivität nur zur Hälfte vermindert ist. Es sind 3 verschiedene Isoformen des Enzyms bekannt mit bevorzugtem Vorkommen im Muskel (M), in der Leber (L) und in Blutplättchen (P). Die CK ist meist erhöht. Der Ischämietest zeigt einen unzureichenden Laktatanstieg bei überproportionalem Ammoniakanstieg. Das EMG zeigt einen normalen Befund (50%) oder myopathische Veränderungen. Die Muskelbiopsie zeigt häufig nur geringe Veränderungen in Routinefärbungen. Z. T. lassen sich subsarkolemale Vakuolen mit Glykogenspeicherung nachweisen (PAS-positive Reaktion). Die Aktivität der Phosphofruktokinase im Muskel fehlt oder ist stark vermindert.

Diagnostik

Klinische Untersuchung, Oberbauchsonographie, Transaminasen, Serum-CK, Serum-Elektrolyte, Laktat-Ischämie-Test, Elektromyographie und Muskelbiopsie. Untersuchung der Phosphofruktokinase im Muskel.

Therapie

Vermeiden abrupter bzw. vermehrter körperlicher Belastung. Vermeiden von Alkoholexzessen.

Phosphorylasekinase-(Phk-) Mangel

Definition

Mutationen in 2 verschiedenen Genen der Phosphorylasekinase-Untereinheiten (Gene: PHKA2, PHKG2) können eine isolierte Glykogenspeicherkrankheit der Leber verursachen. Mutationen im Gen PKHB führen zur Glykogenspeicherung in Leber und Muskel und Mutationen im PKHA1-Gen führen zur Glykogen-

speicherung im Muskel. Daneben gibt es eine kardiale Isoform, deren Mutation zur Kardiomyopathie führt.

Einleitung

Die Phosphorylase-Kinase ist das Enzym, das die Phosphorylase aktiviert. Es gibt 4 Isoformen (α , β , γ , δ). Die α -Isoform wird von 2 Genen kodiert und wird gewebespezifisch exprimiert (α -Muskel und α Leber).

Ebenso gibt es bei der γ -Isoform eine γ -Muskel- und eine γ -Testis-Isoform.

Die δ -Isoform entspricht Calmodulin mit 3 Isoformen. Zusätzliche Isoenzym-Heterogenität entsteht durch differentielles mRNS-splicing der α -M, α -L und β -Untereinheiten.

Fehlt das Enzym in der Leber, gleicht die Erkrankung dem Leberphosphorylase-Mangel (Glykogenose Typ VI, Hers'sche Krankheit).

Für die Neurologie spielen die Erkrankungen mit Muskelbeteiligung die größere Rolle, auch wenn die X-chromosomale Leberglykogenose zu den häufigsten Glykogenosen zählt. Immerhin können bei der X-chromosomalen Leberglykogenose gelegentlich kognitive Einbußen, Dysarthrie, Krampfanfälle oder Polyneuropathie beobachtet werden. Fehlen der Phosphorylasekinase im Muskel durch Mutationen der α -M-Untereinheit führt zu einem Krankheitsbild, das dem ► **Muskelphosphorylase-Mangel (McArdle-Syndrom)** gleicht. Die Erkrankung manifestiert sich konnatal oder im Erwachsenenalter. Konnatal zeigen sich Muskelhypotonie (floppy infant) und Ateminsuffizienz mit schlechter Prognose. Im Erwachsenenalter entspricht die autosomal-rezessiv erbliche Krankheit der ► **Glykogenose Typ V**. Belastungsintoleranz, Krampi, rezidivierende Myoglobinurien stehen im Vordergrund.

Diagnostik

Klinische Untersuchung, CK, Laktat-Ischämie-Test, EMG, Muskelbiopsie, Immunhistochemie an Gewebeschnitten und biochemische Diagnostik am Gewebe.

Therapie

Symptomatisch. Vermeiden abrupter bzw. vermehrter körperlicher Belastung.

„Photic driving“

Synonyme

Rhythmische Folgereaktion auf Photostimulation

Definition

Physiologische, okzipital betonte, seitensymmetrische, rhythmische EEG-Aktivität unter Photostimulation, Auftreten zeitlich streng korreliert mit den Lichtreizen. Ankopplung häufig auf bestimmte Frequenzbereiche (vorwiegend 8–12/s) beschränkt, kann aber auch in einem weiteren Frequenzspektrum auftreten. In der Regel 1:1-Beziehung zu den Lichtreizen, die EEG-Wellen können aber auch ein harmonisches (2:1) oder subharmonisches (1:2) Vielfaches davon annehmen. Folgereaktionen bei niedriger Reizfrequenz entsprechen einzelnen VEP (visuell evozierten Potentialen), rhythmische Wellen bei höheren Frequenzen sog. Steady-State-VEP.

Photokonulsive/photomyoklonische Reaktion

Synonyme

Photoparoxysmale/photomyogene Reaktion

Definition

1. Photokonulsive Reaktion:
Durch Photostimulation ausgelöste, reizüberdauernde, sich selbst unterhaltende, meist generalisierte, seltener fokale epilepsietypische Spitzenpotentiale im EEG. Meist subklinisch, z. T. verbunden mit der Auslösung von ► **myoklonischen** oder ► **tonisch-klonischen Anfällen**, ► **Absencen**, seltener auch ► **visuellen** oder ► **komplex-fokalen Anfällen**.
2. Photomyoklonische Reaktion:
Durch Photostimulation ausgelöste, reizkorrelierte muskuläre Reaktion (retinopalpebrale Reflexaktivität). Im EEG frontale Muskelpotentiale. Verbunden mit Myoklonien der Lider bzw. der periorbitalen Muskulatur, gelegentlich mit Ausbreitung auf die Körpermuskulatur. Auftreten bei ca. 1% aller Menschen, keine Verbindung zu Photosensibilität oder Epilepsie.

Photosensibilität

Definition

Sammelbegriff für altersabhängige Reaktion auf intermittierende Lichtreizung, ▶ **photokonvulsive/photomyoklonische Reaktion**.

Grundlagen

Auftreten photosensibler Reaktionen häufiger im Kindes- als im Erwachsenenalter. Genetische Prädisposition. Häufigkeit bei hirngesunden Kindern ca. 8%, bei Epilepsiepatienten ca. 10–20%, abhängig vom Epilepsiesyndrom. Nachweis durch intermittierende Lichtreizung (Photostimulation) während der EEG-Ableitung, wobei im Frequenzbereich von 14–20/s ca. 90% der photosensiblen Patienten erfasst werden.

Phytansäure

▶ Refsum-Erkrankung

PICA (Arteria cerebelli inferior posterior)

Synonyme

A. cerebelli inferior posterior, posterior inferior cerebellar artery (PICA)

Definition

Die A. cerebelli inferior posterior ist ein Ast der A. vertebralis, die ihrerseits aus der A. subclavia abgeht. In Ausnahmefällen entspringt sie aus der A. basilaris.

Grundlagen

Das Versorgungsgebiet der A. cerebelli inferior posterior umfasst die dorsolaterale Medulla oblongata, den Plexus choroideus des IV. Ventrikels und über einen lateralen und einen medialen Ast den unteren Teil des Kleinhirnwurms und der Kleinhirnhemisphären.

Bei einem Verschluss dieses Gefäßes (arteriosklerotisch, nach Dissektion der A. vertebralis oder häufig auch embolisch) kommt es zu einem charakteristischen klinischen Syndrom, dem ▶ **Wallenberg-Syndrom**.

PICA (Arteria cerebelli inferior posterior), Makroangiopathie

Definition

Durch einen Verschluss der A. cerebelli inferior posterior kommt es ipsilateral zu einer Ischämie im Bereich der dorsolateralen Medulla oblongata und der basalen Anteile des Kleinhirnwurms und der Kleinhirnhemisphären.

Einleitung

Ätiologie:

Verschlüsse der A. cerebelli inferior posterior können entstehen durch:

- Arterioarterielle Embolien aus arteriosklerotischen Veränderungen des vertebrobasilären Gefäßsystems.
- Kardiale Embolien.
- Intrakranielle Dissektionen der A. vertebralis.
- Lokale arteriosklerotische Veränderungen.

Klinik:

- Klassischerweise kommt es durch einen Verschluss der PICA zur Infarzierung dorsobasaler Kleinhirnanteile mit charakteristischen klinischen Symptomen: Drehschwindel, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, horizontaler Nystagmus, Hemiataxie.
- In 20–30% der Fälle führt ein PICA-Infarkt neben der Kleinhirnschämie auch zur Infarzierung lateraler Medulla-oblongata-Anteile: Wallenberg-Syndrom (Dorsolaterales Medulla-oblongata-Syndrom):
 - Ipsilateral: Horner-Syndrom, Hemihypästhesie des Gesichts, Gaumensegel- und Stimmbandparese, Hemiataxie.
 - Kontralateral: Dissoziierte Empfindungsstörung der kontralateralen Körperhälfte.
 - Zusätzlich: Drehschwindel, Blickrichtungsnystagmus zur Gegenseite.

Diagnostik

- Charakteristisches klinisches Syndrom.
- Bildgebung:
 - Computertomographie (Medulla-oblongata-Infarkt meist nicht darstellbar).
 - Kernspintomographie (der Computertomographie deutlich überlegen aufgrund besserer Darstellbarkeit der Strukturen der hinteren Schädelgrube).

Therapie

- ▶ Wallenberg-Syndrom, ▶ Hirninfarkt.
- Akutphase:
 - Intravenöse PTT-wirksame Heparinisierung, Ziel-PTT 50–60 Sekunden (1,5–2faches der Norm).
 - Engmaschige Überwachung der Vigilanz und Pupillomotorik (Einklemmungsgefahr durch raumfordernden Kleinhirninfarkt), insbesondere in den ersten 3–7 Tagen.
 - Engmaschige Überwachung der Kreislaufparameter (Blutdruck, Herzfrequenz), um die häufig auftretenden vegetativen Dysregulationen (Tachy-/Bradykardie) rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.
- Langzeittherapie/Sekundärprophylaxe: Abhängig von der Ätiologie des PICA-Infarktes:
 - Dissektion: Orale Antikoagulation für etwa 6 Monate (kontrollierte klinische Studien fehlen).
 - Arteriosklerotisch bedingt: Thrombozytenaggregationshemmer, ggf in Kombination mit Statinen.

Nachsorge

Durch Dissektionen bedingte Vertebralisverschlüsse zeigen in den ersten Wochen oft eine Rekanalisation. Duplexsonographische/kernspintomographische Verlaufskontrollen nach 6 Monaten sind daher sinnvoll.

Prognose

Die Prognose bezüglich der Rückbildung der klinischen Symptomatik ist meist günstig. Häufig kommt es unter physio-, logo- und ergotherapeutischer Therapie zur Restitutio ad Integrum.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

- ▶ Hirninfarkt.

Pick-Erkrankung

Definition

Zu der Gruppe der ▶ Frontallappendemenz gehörende Krankheit.

Pilzinfektionen des ZNS

Definition

Infektionen des zentralen Nervensystems durch Pilzbefall.

Einleitung

Pilzinfektionen des ZNS treten besonders bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten (z. B. Malignome, ▶ AIDS), aber auch bei Diabetes mellitus oder nach Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, Antibiotika und Zytostatika oder nach Behandlung mit Immunsuppressiva auf.

Bei Befall des ZNS kommt es zur basalen ▶ Meningitis und zu Meningoenzephalitiden und kann zur Bildung von Granulomen, ▶ Abszessen oder Zysten führen. Spezifische neurologische Symptome bestehen nicht, das Krankheitsbild hängt vom Ausmaß und der Lokalisation des Pilzbefalls ab. Die ZNS-Infektion erfolgt meist hämatogen oder seltener durch fortgeleitete Infektion der Nachbarschaft. Häufigste opportunistische Pilzinfektionen des ZNS in Westeuropa sind Erkrankungen durch *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* (▶ Kryptokokken) und *Aspergillus fumigatus* (▶ Aspergillose). Selten sind Infektionen mit *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, Mycomycosen oder tropische Mykosen.

Diagnostik

- ▶ Meningitis.

Im Liquor leichte bis mäßige gemischtzellige (häufig Eosinophile) Pleozytose, Eiweiß-, Laktaterhöhung, Zuckerniedrigung (differenzialdiagnostische Konstellation wie bei ▶ tuberkulöser Meningitis).

Im Liquor IgG-Index erhöht, oligoklonale Banden positiv.

Diagnosesicherung durch mikrobiologisches Tuschepräparat, kultureller Pilznachweis, serologische Reaktionen in Serum und Liquor. Zerebrale Bildgebung (kraniales CT/MRT): Nach KM-Gabe kann die entzündliche Reaktion der basalen Meningen gezeigt werden, ggf. Nachweis der Granulome, Abszesse.

Therapie

Zur medikamentösen Behandlung stehen Poly-*en*-Antimykotika (Amphotericin B), Flucytosin, und Azol-Derivate zur Verfügung. Allen Medikamenten ist eine geringe therapeutische

Breite mit Auftreten von Nebenwirkungen gemein. Mittel der Wahl ist weiterhin Amphotericin B, aufgrund der geringen Liquörgängigkeit kann eine intrathekale Gabe erforderlich sein. Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion sollte bei schweren Krankheitsverläufen bis zum endgültigen Ergebnis der Erregerdiagnostik eine Kombinationstherapie mit Amphotericin B und Flucytosin begonnen werden. Bislang jedoch keine gesicherten Daten.

empirisch

1. Kombinationstherapie:

Amphotericin B (Amphotericin B[®]) 0,4–0,7 mg/kgKG/die i. v. oder 0,8–1,0 mg/kgKG alle 2 Tage. NW: Nephro-, Myelotoxizität.

- Eindosierungsschema für Amphotericin B:
Tag 1: 1 mg in 20 ml 5% Glukose i. v. Bei guter Verträglichkeit nach 4 Stunden 0,2 mg/kgKG in 500 ml 5% Glukose i. v. Tag 2: 0,4 mg/kgKG in 500 ml 5% Glukose i. v.
In den folgenden Tagen um 0,2 mg/kgKG/die bis zur Gesamtdosierung steigern.
Zur Milderung der NW vor jeder Amphotericin B Gabe: Paracetamol 500 mg und Alizaprid (Vergentan[®]) 100 mg i. v. vor und 4 Stunden nach jeder Infusion.
- Indikation zur intrathekalen Anwendung von Amphotericin B bei:
Versagen der systemischen Therapie, Rezidiv, initial schwerem Krankheitsbild, ausgeprägter Immunsuppression.
Dosierung bei intrathekaler Anwendung: 0,025 mg Amphotericin B/ml 5% Glukose als Testdosis 1 ml injizieren, bei guter Verträglichkeit alle 2 Tage um 1 ml erhöhen bis 50 mg erreicht sind, dann erfolgt die Gabe von 50 mg 2–3 mal/Woche.
Wegen arachnitischer Verklebung bei lumbaler Applikation sollte eine intraventriculäre Gabe mittels ► **Ommaya-Reservoir** bevorzugt werden.
- Bislang liegen nur wenig Erfahrung zu liposomal gebundenem Amphotericin B (AmBisome[®]) vor, sodass die Indikation zurückhaltend gestellt werden sollte:
Flucytosin (Ancotil[®]): 150 mg/kgKG/die i. v. NW: Myelo-, Hepatotoxizität.

2. Alternativ:

- Itraconazol (Sempera[®], Siros[®]): 200–600 mg oral/die; bessere Resorption bei saurem pH-Wert im Magen. NW: Hepatotoxizität, Hautausschlag (Stevens-Johnson-Syndrom).
- Fluconazol (Diflucan[®], Fungata[®]): 200–400 mg/die oral oder i. v. NW: Hepatotoxizität, Übelkeit.
Empfohlen zur Dreifachbehandlung bei Kryptokokkose bei AIDS mit Amphotericin B und Flucytosin und als Monotherapie mit 400 mg/die zur Rezidivprophylaxe nach Pilzinfektionen vor allem bei AIDS-Patienten.
- Ketoconazol (Nizoral[®]): 200–400 mg/die, eine Dosierung von 1200 mg/die kann effektiver sein. NW: Nephro-, Hepatotoxizität.

Nachsorge

Die Behandlung muss in der Regel für mehrere Monate nach saniertem Liquor fortgeführt werden. Die Therapiedauer für Amphotericin B beträgt 6–8 Wochen oder 1 Monat nach der letzten positiven Kultur. Bei einer Kombinationstherapie aus Amphotericin B und Flucytosin beträgt die Behandlungsdauer 3–4 Wochen. Bei AIDS-Patienten wird die Behandlung dauerhaft fortgesetzt!

Cave: Nachteilig an einer Behandlung mit Flucytosin ist die primär oder sekundär während der Behandlung erworbene Resistenzbildung einiger Pilze, die sich durch eine Kombinationsbehandlung mit Amphotericin B teilweise verhindern lässt. Für Kryptokokkosen ist eine synergistische Wirkung der genannten Pharmaka bewiesen.

Bewertung

Zu den wichtigsten Komplikationen der ZNS-Mykosen gehört die Entwicklung eines ► **Hydrozephalus** (in etwa 10%). Die parenchymatösen Infektionen mit Ausbildung von Abszessen und Granulomen werden wie bakterielle Abszesse behandelt, bei Solitärgranulomen oder –abszessen besteht die Indikation zur unmittelbaren neurochirurgischen Behandlung, wodurch die Mortalität auf etwa die Hälfte gesenkt werden kann.

Prognose

Unbehandelt verlaufen die Pilzinfektionen des

ZNS fast ausnahmslos tödlich, auch unter suffizienter Therapie ist der Verlauf sehr unterschiedlich.

Pinealstumoren

Definition

Pinealstumoren sind von den Pineozyten der Glandula pinealis ausgehende Neubildungen, die als gutartiges Pineozytom dem WHO-Grad II, als Pinealoblastom dem WHO-Grad IV oder als Pinealstumoren intermediärer Differenzierung/Dignität dem WHO-Grad III entsprechen [1].

Einleitung

Die eigentlichen Pinealstumoren sind von den Tumoren der Pinealisregion zu differenzieren. In der Pinealisregion finden sich oft ► **Germinome**, nicht germinomatöse ► **Keimzelltumoren** und andere Histologien (Meningeome, Gliome, Hämangioperizytome, Lipome etc.) Die Pinealstumoren machen nur etwa 15% der Tumoren der Pinealisregion und ca. 0,1% aller intrakranieller Tumoren aus [2]. Sie betreffen überwiegend junge Erwachsene [3].

Diagnostik

Das differenzierte diagnostische Vorgehen beim Nachweis eines Tumors der Pinealisregion ist bei den Germinomen beschrieben. Eigentliche Pinealstumoren sezernieren im Gegensatz zu Keimzelltumoren keine Tumormarker. Pineozytome und Pinealoblastome sind kernspintomographisch in der T1-Wichtung hypo- und in der T2-Wichtung leicht hyperintens. Pinealoblastome mehr als Pineozytome zeigen eine Kontrastmittelaufnahme [2]. Pinealoblastome wachsen disseminiert und zeigen oft eine leptomeningeeale Tumorausbreitung. Nur wenn keine Verschluss-symptomatik besteht und ein erhöhter intrakranieller Druck ausgeschlossen ist, kann eine Liquordiagnostik über eine Lumbalpunktion zum zytologischen Tumorzellnachweis durchgeführt werden. Die Kernspintomographie der gesamten Neuroachse ist integraler Bestandteil der Diagnostik.

Therapie

Zur Gewebebegewinnung stehen stereotaktische Biopsie oder offene mikro-neurochirurgische

Resektion zur Verfügung, wobei bei infiltrativ wachsenden, ausgedehnten Prozessen der Stereotaxie der Vorzug gegeben wird [2, 3]. Die Therapieplanung richtet sich nach der histologischen Zuordnung.

empirisch

Pineozytome, WHO-Grad II, können mikro-neurochirurgisch oft komplett reseziert werden und sind dann kurativ behandelbar [3]. An einigen Zentren werden Pineozytome unterhalb eines Durchmesser von 3 cm nach stereotaktischer Diagnosesicherung radioneurochirurgisch behandelt [2]. Eine abschließende Wertung ist noch nicht möglich.

Pinealoblastome, WHO-Grad IV, haben eine schlechte Prognose. Eine Radiatio wird empfohlen, bei Nachweis einer spinalen Metastasierung wird die gesamte Neuroachse bestrahlt. Die Wertigkeit einer zusätzlichen Chemotherapie mit Vincristin, Etoposid, Ifosfamid, Cyclophosphamid und anderen ist unklar [3]. Pinealoblastome im Kindesalter werden in Deutschland wie ► **PNETs (primitive neuroektodermale Tumoren)** behandelt [4]. Vor Vollendung des 4. Lebensjahres wird primär eine Chemotherapie durchgeführt. Auch bei den (häufigeren) Pinealstumoren intermediärer Dignität ist eine Strahlentherapie oder Strahlen- und Chemotherapie sinnvoll, da die Tumoren operativ nicht kurativ behandelbar sind.

Nachsorge

Regelmäßige kernspintomographische Kontrollen, im ersten Jahr z. B. alle 3 Monate, danach alle 6 Monate sind erforderlich. Bei komplett resezierten Pineozytomen können die Abstände größer bemessen werden.

Literatur

1. Mena H, Nakazato Y, Jouvett A et al. (2000) Pineal Parenchymal Tumours. In: Kleihues P, Cavenee WK (Hrsg.) Tumours of the Nervous System. WHO Classification of Tumors. IARC Press, Lyon 115–121.
2. Albuquerque FC, Amar AP, Apuzzo MLJ (2000). Pineal Region Tumors. In: Bernstein M, Berger MS (Hrsg.) Neuro-Oncology. The Essentials. Thieme; New York. 338–351.
3. Winkler D (1998). Tumoren der Pinealis. In: Schlegel U, Westphal M (Hrsg.) Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart New York 239–249.
4. Bode U, Fleischhack G (1998). Tumoren des Nervensystems im Kindesalter. In: Schlegel U,

Westphal M (Hrsg.) Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart New York. 342–375.

PION (posteriore ischämische Optikusneuropathie)

Definition

Die PION entsteht durch Infarkte des N. opticus proximal (posterior) der Lamina cribrosa und führt häufig zu keinen sichtbaren Veränderungen des Auges, was die Diagnose erschwert.

Einleitung

Im Gegensatz zur ► **AION**, bei der stets ein Papillenödem nachweisbar ist, kann bei der PION der Fundus unauffällig sein. Die Ischämie entsteht im Bereich zwischen dem Foramen opticum am Apex der Orbita und dem Eintrittspunkt der A. centralis retinae, wo eine hohe Vulnerabilität hinsichtlich ischämischer Ereignisse besteht. Entweder ist eine direkte Ischämie auslösend oder indirekt eine Kompression. Daher sollten Malignome ausgeschlossen werden. Man unterscheidet bei den direkten Ischämien drei Formen:

Postoperativ: nach hämorrhagischer Hypotension oder Anämie beschrieben, z. B. nach kardiopulmonalen Bypass-OP. Arteriitisch: z. B. bei der ► **Arteriitis temporalis**

Nicht-arteriitisch: häufig haben die Patienten Gefäßrisikofaktoren, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Hyperlipidämie. Die Prognose der postoperativen oder arteriitischen Form ist schlechter als bei der nicht-arteriitischen [1].

Therapie gesichert

Arteriitische Form: Sofortige Behandlung mit Kortikosteroiden (Therapie der Riesenzellarteriitis (► **Arteriitis temporalis**))

Nicht-arteriitische Form: Konsequente Ausschaltung der Gefäßrisikofaktoren und Therapie möglicherweise zugrundeliegender Koagulopathien.

Postoperativ: Behebung der Hypotension und Anämie.

Literatur

1. Sadda SR et al. Clinical spectrum of PION. Am J Ophthalmol 2001; 132:743–750

Pipamperon

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Dipiperon® Saft, Tbl.

Wirkungen

Pipamperon gehört zur Gruppe der Butyrophenonderivate mit relativ schwach ausgeprägter antipsychotischer Wirkung. Im Unterschied zu den typischen Vertretern dieser Gruppe blockiert die Verbindung dopaminerge Rezeptoren nur schwach, im Vordergrund steht die Serotonin-antagonistische Wirkung. Seine klinische Wirkung ist geprägt von guten halluzinolytischen, sedierenden, schlafanstoßenden und anxiolytischen Effekten. Vorrangige Indikation sind Verhaltensstörungen mit aggressiver Symptomatik.

Wirkungsverlauf

Pipamperon wird enteral schnell gut resorbiert, die Verteilung unterliegt keinen Beschränkungen. Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 3 und 5 h. Die Ausscheidung erfolgt nach hepatischer Biotransformation sowohl über die Niere (49%) als auch via Faeces (44%).

Anwendungsgebiete

Schlafstörungen, Labilität und Erregtheit im Rahmen von Psychosen.

Dosierung und Art der Anwendung

120–240 mg/d.

Unerwünschte Wirkungen

Extrapyramidale unerwünschte Wirkungen treten im Unterschied zu anderen Butyrophenonen äußerst selten auf. Im Vordergrund stehen Störungen des Vegetativums (Kreislaufstörungen, Sekretionsstörungen exkretorischer Drüsen).

Piracetam

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Nootrop® Filmtbl., Granulat, Trinklösg., Inj. lösg.; Sinapsan®.

Wirkungen

Nootropikum zur Leistungs-, Vigilanz- und Merkfähigkeits-Verbesserung bei Demenzen

und Schizophrenien. Der Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt. Synthesesteigerungen von Phospholipiden und Proteinen sowie eine vermehrte Glukose-Utilisation wurden beobachtet. Piracetam hat keine erkennbare Affinität zu den meisten Rezeptoren im Gehirn, kann jedoch Glutamat verdrängen und den durch AMPA induzierten Calcium-Einstrom fördern. Piracetam steigert die Aktivität der Phospholipase A und der Adenylatcyclase.

Wirkungsverlauf

Piracetam wird nach oraler Gabe gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit liegt bei nahezu 100%. Der Übergang vom Blut zum Liquor erfolgt langsam. Die Halbwertszeit im Gehirn ist länger (7,7 h) als die Gesamthalbwertszeit (5 h). Piracetam wird praktisch vollständig unverändert im Harn eliminiert, was nach 30 h abgeschlossen ist.

Anwendungsgebiete

Als Zusatztherapie bei himorganischen Psychosyndromen (z. B. nach Schädel-Hirn-Trauma) bzw. bei sekundären insbesondere vaskulären Demenzen (z. B. Multi-Infarkt-Demenz).

Dosierung und Art der Anwendung

2,4–4,8 g/ Tag, maximal bis 10 g.

Unerwünschte Wirkungen

Psychomotorische Unruhe und Aggressivität

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Relative Kontraindikationen sind: Agitierte Depressionen sowie andersartige psychomotorische Erregungen.

Wechselwirkungen

Der antikonvulsive Effekt von Antiepileptika kann verstärkt werden.

Piriformissyndrom

Definition

Seltenes Schmerzsyndrom, welches durch intensive Schmerzen in der Glutaealregion charakterisiert ist. Die Diagnose ist umstritten, die genaue Ätiologie unklar [3]. Die Symptomatik kommt möglicherweise durch eine Kompression des N. ischiadicus im Bereich des M.

piriformis zustande. Ein vorangegangenes Trauma oder auch Anomalien im Bereich des Muskels können begünstigend sein.

Einleitung

Die Schmerzen, evtl. auch Paraesthesien, können bis in die Fußsohle ausstrahlen. Im Bereich des Foramen ischiadicum majus findet sich ein gut lokalisierter Druckschmerz. Hier treten auch Schmerzen bei forcierter Flexion und Innenrotation der Hüfte auf. Klinische Defizite des N. ischiadicus sind selten.

Diagnostik

Die Diagnostik ist schwierig, orientiert sich vorwiegend an den klinischen Charakteristika. Wichtig ist die Ausschlussdiagnose anderer Läsionen im Bereich des Beckens (bildgebende Verfahren). Das EMG kann neurogene Defizite in ischiadicusversorgten Muskeln zeigen. Der N. gluteus superior ist nicht mitbetroffen.

Therapie

Die Therapie des Piriformissyndroms ist nicht einheitlich. Objektive, kontrollierte klinische Studien fehlen [3]. Zunächst sollte ein konservativer Therapieversuch mit Physiotherapie und/oder lokaler Applikation von Lokalanästhetika und/oder Steroiden [2]. erfolgen. Bei Therapieversagen und sicherer Diagnose kann eine Operation mit Durchtrennung des M. piriformis oder mit Lösung von Verwachsungen erfolgen.

empirisch

Gute bis sehr gute Therapieerfolge fanden sich in einer Patientengruppe, bei denen ein Piriformissyndrom nach bledem Gesäßtrauma mittels Neurolyse des N. ischiadicus und Lösen der Piriformissehne behandelt wurde [1].

Literatur

1. Benson ER, Schutzer SF (1999) Posttraumatic piriformis syndrome: diagnosis and results of operative treatment. *J Bone Joint Surg Am* 81: 941–949.
2. Hanania M, Kitain E (1998) Perisciatic injection of steroid for the treatment of sciatica due to piriformis syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 23: 223–228.
3. Silver JK, Leadbetter WB (1998) Piriformis syndrome: assessment of current practice and literature review. *Orthopedics* 21: 1133–1135.

Pizotifen

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Mosegor® Drg., Sirup.

Wirkungen

Pizotifen vermindert Schweregrad und Häufigkeit der Schmerzereignisse bei Migräne und Cluster-Kopfschmerz. Bei prophylaktischer Anwendung über einen längeren Zeitraum konnte dieser Effekt in einer Vielzahl von klinischen Studien nachgewiesen werden. Die Beschwerden werden reduziert oder verschwinden ganz mit einer initialen Erfolgsquote von 50–70%. Die mit Pizotifen erzielten Erfolge liegen damit in der gleichen Größenordnung wie mit Propranolol oder Flunarizin. Eine Beeinflussung der Beschwerden des akuten Migräneanfalls ist mit Pizotifen nicht möglich. Da Serotonin, bzw. die Störung seines Umsatzes, in der Pathogenese der Migräne eine Rolle spielt, wird die hohe Affinität von Pizotifen zu Serotonin(5-HT)-Rezeptoren als Wirkungsmechanismus vermutet. Dabei tritt als Erklärung der bisher im Vordergrund stehende Antagonismus an 5-HT 2/1A-Rezeptoren zusehends hinter einer vermuteten agonistischen Wirkung, möglicherweise an 5-HT 1C-Rezeptoren, zurück. Entsprechend der offensichtlichen strukturellen Verwandtschaft zu trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin findet sich auch für Pizotifen eine antidepressive Wirkung. Darüber hinaus weist Pizotifen eine ausgeprägte antagonistische Wirkung an Histamin-H1-Rezeptoren sowie einen mäßigen Antagonismus am muscarinischen Acetylcholin-Rezeptor auf. Ein zweites therapeutisches Anwendungsgebiet ergibt sich aus der als typische Nebenwirkung in der Migräne-Therapie mit Pizotifen auftretenden Appetitsteigerung und Gewichtszunahme. So ist insbesondere bei Untergewicht eine bevorzugt in den ersten Wochen der Einnahme eintretende Gewichtszunahme, meist in der Größenordnung von 2–5 kg zu registrieren.

Wirkungsverlauf

Nach p. o. Zufuhr Maximum der Plasmaaktivität nach 5–7 h. Die Umwandlung in ein N-Glucuronid hat eine Halbwertszeit von 1 h, der Metabolit wird mit einer Eliminationshalbwertszeit von 23 h ausgeschieden. Pizotifen ist zu 91% an Plasmaeweiß gebunden.

Anwendungsgebiete

Die prophylaktische Anwendung bei Migräne sowie Cluster-Kopfschmerz ist heute weitgehend verlassen. Zur Appetitsteigerung bei Untergewicht maximal $3 \times 0,5$ mg bei Erwachsenen, bei Kindern einschleichend bis zu einer mittleren Erhaltungsdosis von 0,025 mg/kg KG.

Unerwünschte Wirkungen

Neben der Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme werden häufig Müdigkeit, Verwirrtheit, Verstimmung und Beeinträchtigung der Sehschärfe – ausgeprägter bei Therapiebeginn – beobachtet; eine Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit ist möglich. Tachykardie kommt vor. Gelegentlich treten Übelkeit, Erbrechen und abdominale Krämpfe auf. Mundtrockenheit ist ebenfalls eine unerwünschte Wirkung. Wasserretention wird gelegentlich beobachtet. Pizotifen kann Hautausschlag auslösen.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Obwohl die anticholinerge Wirkung relativ schwach ist, sollte Pizotifen nach Möglichkeit nicht bei Engwinkelglaukom oder bei Prädisposition zu Harnretention angewendet werden. Keine Anwendung bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern. Obwohl keine Beobachtungen über fruchtschädigende Wirkungen am Menschen vorliegen, sollte in der Schwangerschaft, speziell im 1. Trimenon, Pizotifen nur bei strenger Indikationsstellung angewandt werden.

Wechselwirkungen

Die Wirkung von Beruhigungs- und Schlafmitteln sowie von Antihistaminika und Alkohol kann verstärkt und verlängert werden. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu trizyklischen Antidepressiva muss mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen gerechnet werden.

Plasmapherese

Synonyme

Apherese, Hämapherese, Spenderapherese (SA), therapeutische Plasmapherese (TPE), Plasmaseparation, Plasmabehandlung, Plasmaaustausch

Definition

Der Begriff Plasmapherese wurde 1914 von Abel und Kollegen geprägt, die den Wortstamm Apherese aus dem griechischen *apheireo* gleich „entfernen, wegnehmen, auch absondern oder trennen oder entziehen“ ableiteten [1].

Plasmapherese ist der Oberbegriff und wird im amerikanischen Schrifttum auch kurz „apheresis“ genannt. Das Nomenklatur-Komitee der International Society for Artificial Organs (ISAO) setzen „Plasmapherese“ bzw. „Apherese“ mit „Plasmaaustausch“ gleich [2].

Unter Plasma- bzw. Zytapherese (Thrombo-, Erythro- oder Leukozyten) wird die Abtrennung von Plasma bzw. korpuskulären Bestandteilen aus dem Vollblut verstanden. Dabei kann die Plasmatrennung mittels Plasmafilter oder Zentrifuge erfolgen. Das Plasma wird heute überwiegend im Online-Verfahren, d. h. kontinuierlich gewonnen. Dabei erhält der Patient die korpuskulären Bestandteile mit einer Restmenge von ca. 10% Plasma direkt zurück. Das über Plasmapherese gewonnene Plasma kann dann zum einen als Spenderplasma (Spenderapherese) verwandt werden (Fresh Frozen Plasma; Liquid Stored Plasma) oder zur Gewinnung von Plasmafaktoren (z. B. Humanalbumin oder Antithrombin III) eingesetzt werden.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Plasmapherese insbesondere bei Autoimmunerkrankungen ist die therapeutische Plasmapherese. Hierbei wird das gewonnene Plasma entweder verworfen und durch eine entsprechende Substitutionslösung ersetzt (nicht selektive Immuntherapie), oder das Plasma wird z. B. von Antikörpern wie Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörpern selektiv gereinigt (Plasmadifferenzialtrennung) [3]. Für diese Sekundärtrennung des Patientenplasmas werden hauptsächlich Präzipitations-, Filtrations- sowie Ad- und Absorptionstechniken eingesetzt. Der Patient erhält in beiden Fällen (Plasmaaustauschbehandlung, Plasmadifferenzialtrennung) die korpuskulären Bestandteile des Blutes gemeinsam mit der Substitutionslösung oder dem gereinigten Plasma im ursprünglichen Verhältnis, Plasma zu korpuskulären Bestandteilen zurück.

Gelegentlich wird fälschlicherweise unter „Plasmapherese“ lediglich der „Plasmaaustausch“ verstanden.

Grundlagen

Die therapeutische Plasmapherese findet heute

bei der Behandlung unterschiedlicher Krankheitsbilder von Autoimmunerkrankungen bis hin zu Intoxikationen oder Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis eine breit gefächerte Einsatzmöglichkeit.

Auf dem Gebiet der Therapie neurologischer Erkrankungen mit Plasmaphereseindikation [4, 5] sind insbesondere die Myasthenia gravis pseudoparalytica [6, 7], das Guillain-Barré-Strohl-Syndrom [8], der schwere, nicht kortikosteroidresponsive akute Schub der multiplen Sklerosen [9, 10, 11], die schwere chronische Polyradikulitis (CIDP) [12] und seltener das Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS) [13] zu nennen.

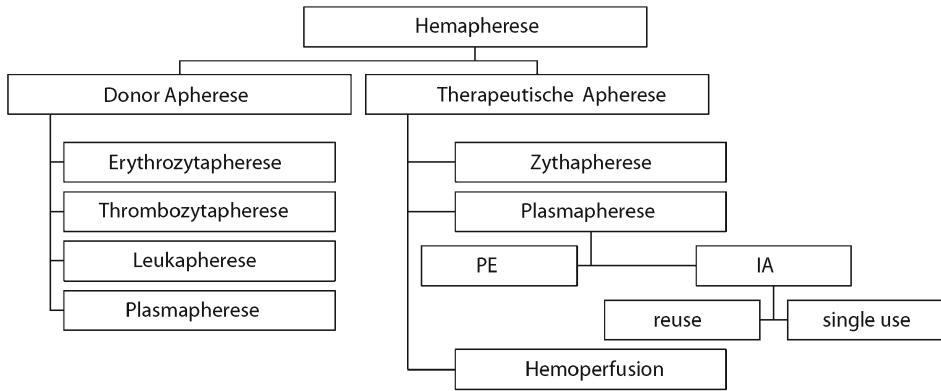
Der Wirkungsmechanismus der therapeutische Plasmapherese geht von zwei prinzipiellen Annahmen aus: Die vorliegende Erkrankung steht in ursächlichem Zusammenhang mit krankhaften oder krankhaft vermehrten plasmatischen Blutbestandteilen und die pathogenetisch relevanten Substanzen können durch die therapeutische Plasmapherese effizient entfernt werden, um einen klinischen (symptomatischen) Therapieeffekt zu erzielen [14].

Die therapeutische Plasmapherese wird rein verfahrensmäßig entweder als Plasmaseparation über Membrantrennung, d. h. mittels Plasmafilter (Abb. 1), oder als Plasmaseparation über Zentrifugentrennung (Abb. 2) ausgeführt. Mit Hohlfasermodulen im Rahmen der Membrantrennung können alle Plasmabestandteile bis zu einem Molekulargewicht von 3–5 Millionen Dalton entfernt werden. Außerdem kann so ein absolut plättchenfreies Plasma gewonnen werden, welches über Zentrifugation [15] nicht gelingt.

Diesbezüglich gibt es weltweit verschiedene Anbieter. Es soll hier lediglich auf das Verfahren als solches eingegangen werden und nicht auf die unterschiedliche Bezeichnung der für diese verwandten Disposels und Geräte.

Es gibt inzwischen weitere neue Verfahren zur Plasmaseparation, welche die Vorteile der Zentrifugation mit den Vorteilen des Hohlfasermoduls in der Plasmaseparation vereinigen (z. B. Spinner).

Als Substitutat wird z. B. humanes Plasma, 5% ige Humanalbumin-Ringerlaktat-Lösung, Plasmaexpander auf Gelantine- oder Hydroxyethylstärke verwandt. Die Substitution erfolgt 1:1 zum separierten Plasma. In der Regel wird das Eineinhalbfache des einfachen Plasmavolumens ausgetauscht.



Plasmapherese. Abb. 1: Aufgliederung der Apheresetechniken PE- Plasma exchange; IA-Immunoadsorption

Errechnet wird das Plasmavolumen des Patienten nach folgender Formel (KBG. Sprenger):

Männer:

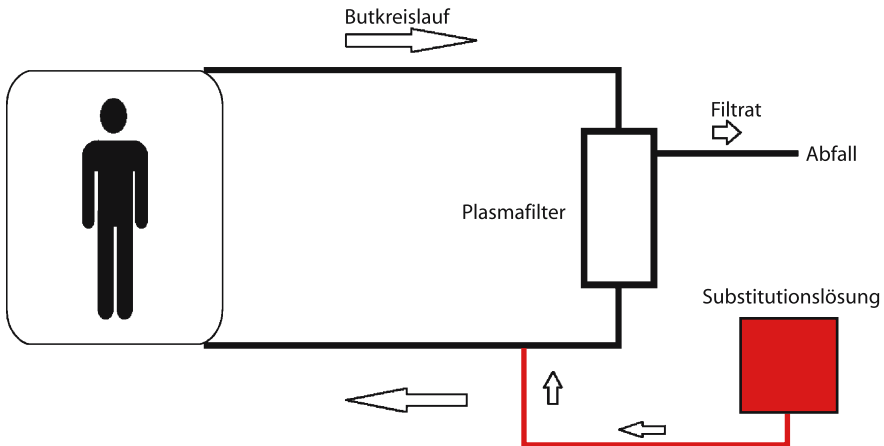
$$\text{Plasmavolumen (ml)} = (23.7 \times L + 9.0 \times W - 1709) \times H / 57.23.$$

Frauen:

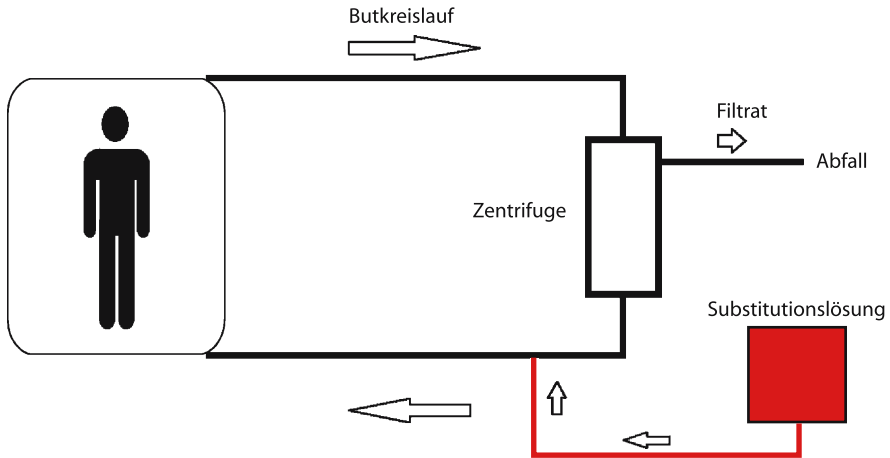
$$\text{Plasmavolumen (ml)} = 40.51 \times L + 8.4 \times W - 4811 \times H / 61.78.$$

(L=Länge in cm, W=Gewicht in kg, H=100–170)

Unterschiedliche Zugangswege zum Blutkreislauf des Patienten können verwendet werden. So findet man in der Intensivmedizin häufig zentralvenöse Katheter, in der ambulanten Therapie jedoch mehr den peripheren venösen Zugang oder bei chronisch behandelten Patienten der Apherese auch arteriovenöse Fisteln



Plasmapherese. Abb. 2: Bei der Nutzung von Hohlfasermodulen wird das Vollblut beispielsweise aus einer peripheren Vene des Patienten über eine Rollerpumpe mit einer definierten, variierbaren Geschwindigkeit in das Hohlfasermodule geleitet. Die Hohlfasern können aus unterschiedlichen Materialien hergestellt werden. Allen gemeinsam ist, dass über eine definierte Oberfläche eine variable Anzahl von Poren mit einem Durchmesser von 0,5 µm verteilt ist. Durch den Transmembrandruck wird Plasma abgepresst und steht für weitere therapeutische Zwecke (z. B. Plasmadifferenzialtrennung) zur Verfügung.



Plasmapherese. Abb. 3: Bei der Nutzung von Hohlfasermodulen wird das Vollblut beispielsweise aus einer peripheren Vene des Patienten über eine Rollerpumpe mit einer definierten, variierbaren Geschwindigkeit in das Hohlfasermodul geleitet. Die Hohlfasern können aus unterschiedlichen Materialien hergestellt werden. Allen gemeinsam ist, dass über eine definierte Oberfläche eine variable Anzahl von Poren mit einem Durchmesser von $0,5\ \mu\text{m}$ verteilt ist. Durch den Transmembrandruck wird Plasma abgepresst und steht für weitere therapeutische Zwecke (z. B. Plasmadifferenzialtrennung) zur Verfügung

(Shunts) wie sie aus der chronischen Hämodialyse bekannt sind.

Da es sich bei dem extrakorporalen Kreislauf um ein System handelt, welches aus Kunststoffen besteht, die in gewisser Weise bioinkompatibel sind, ist es zwingend notwendig, im extrakorporalen Kreislauf gerinnungshemmende Mittel zu verwenden. Dazu werden in Mitteleuropa Heparin und/oder Acidum-Citrat-Dextrose, Formel A (ACD-A) verwendet.

Die klinische Wirksamkeit der therapeutischen Plasmapherese hängt von komplexen, sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren ab, insbesondere [16]:

- Dem Verhältnis des ausgetauschten Plasmavolumens zum zirkulierenden Plasmavolumen des Patienten.
- Konzentration, Aggressivität und Verteilungsmuster der zu entfernenden Plasmabestandteile in intra- und extravasalen Kompartimenten.
- Der Kinetik, mit der ein Konzentrationsausgleich der betreffenden Substanzen zwischen den Kompartimenten stattfindet.

Diese komplexe Situation lässt gegenwärtig für die einzelnen neurologischen Indikationen oder sogar den Einzelfall keine verbindliche Emp-

fehlung betreffs Austauschvolumen, -frequenz und -intervall geben. Aus theoretischen Überlegungen und praktischen Erfahrungen wird der Austausch des 1- bis 1,5-fachen Plasmavolumens, bei einer Frequenz von 4–6 Behandlungen und einem Zwischenintervall von 24–48 h als ausreichend und sicher angesehen [16]. Insbesondere die Plasmapheresefrequenz kann aber auch vom klinischen Effekt abhängig gemacht werden, wie dies bei Immunkomplexerkrankungen und Paraproteinämien der Fall ist [16, 17].

Literatur

1. Abel JJ, Rowentree LG, Turner BB (1914). Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 5:625–641.
2. Gurland H.J.(1983) Report from the committee on standardization of nomenclature. In: Lysaght MJ, Gurland HJ (eds). *Plasma separation and plasma fractionation*, Schattauer Verlag, New York Stuttgart, pp 1–10.
3. Pineda AA (1999). Selective therapeutic extraction of plasma constituents, revisited. *Transfusion* 39:671–673.
4. Subcommittee of the American Academy of Neurology. (1996) Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology. *Neurology* 47:840–843.

5. Toepfer M, Schiffl H, Sitter T et al. (1999). Extracorporeal antibody elimination in neuroimmunological diseases. *Ther Apher* 3:268–270.
6. Schneidewind JM, Zettl UK, Winkler RE et al. (1999) Therapeutic apheresis in myasthenia gravis patients: A six years follow up. *Therapeutic Apheresis* Vol 3(4):298–302.
7. Morosetti M, Meloni C, Caramia M et al. (1998) Plasmapheresis in severe forms of myasthenia gravis. *Artif Organs* 22(2):129–134.
8. Hughes RAC, Swan AV, Cornblath DR et al. (1997) Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulins and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 349: 225–230.
9. Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG) (2002). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 73:556–563.
10. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. (1999) A randomised trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann.Neurol.* 46(6):878–886.
11. Keegan, M, Pineda A, McClelland R (2002). Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 58:143–146.
12. Weilbach FX, Gold R (1999). Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Autoimmunneuropathien. In: Zettl U.K., Mix E. (Hrsg.). *Klinische Neuroimmunologie*. de Gruyter, Berlin New York S. 175–190.
13. Motomura M, Hamasaki S, Nakane S et al (2000) Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ther Apher* 4:287–290.
14. Shumak KH, Rock GA (1984). Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med* 310:762–771.
15. Bambauer R (1997). *Therapeutischer Plasmaaustausch und verwandte Plasmaseparationsverfahren*. Pabst, Lengerich Berlin S. 8–11.
16. Gold R, Toyka KV (2001). *Immuntherapie neurologischer Erkrankungen*. Uni med Bremen, London.
17. Rizvi MA, Vesely SK, George JN et al. (2000) Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* 40: 896–901.

Plasminogenaktivator

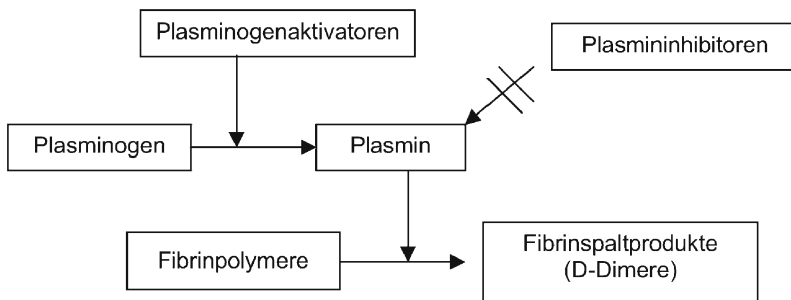
Definition

- Man unterscheidet verschiedene Plasminogenaktivatoren: Gewebsplasminogenaktivator (t-PA), Urokinase/Pro-Urokinase, Streptokinase.
- Plasminogenaktivatoren sind Teilkomponenten des fibrinolytischen Systems.

Grundlagen

Siehe Abb. 1.

- Durch Plasminogenaktivatoren entsteht aus Plasminogen Plasmin.
- Plasmin ist ein proteolytisches Enzym, das Fibrinpolymere in D-Dimere spaltet.
- Endogene Plasminogenaktivatoren:
 - Urokinase und Pro-Urokinase (aus Zellen des Gastrointestinal- bzw. Urogenitaltraktes synthetisiert): Aktivieren Plasminogen direkt zu Plasmin; HWZ: 5 min.
 - Gewebsplasminogenaktivator (Tissue-Plasminogenaktivator, t-PA): aktiviert nur an Fibrin gebundenes Plasminogen und bewirkt dadurch eine lokale Fibrinolyse; HWZ: 6 min.
- Nichtendogener Plasminogenaktivator: Streptokinase
 - Wird von β -hämolisierenden Streptokokken synthetisiert und kommt physiologischerweise im Körper nicht vor.



Plasminogenaktivator. Abb. 1: Fibrinolytisches System

- Bildet mit Plasminogen einen Aktivator-komplex durch den weitere Plasminogenmoleküle aktiviert werden.
- Kann zur Ausbildung körpereigener Antikörper führen.
- HWZ: 30 min.

Plasminogenaktivator, Gewebeplasminogenaktivator (t-PA)

Synonyme

Tissue-Plasminogenaktivator, rekombinanter Tissue-Plasminogenaktivator, rt-PA, Alteplase

Zubereitungen

Trockensubstanz des Wirkstoffs mit Lösungsmittel zur intravasalen Anwendung.

Gebrauchliche Fertigarzneimittel

Actilyse® 10 mg, 20 mg, 50 mg.

Wirkungen

Aktiviert Plasminogen zu Plasmin, das dann Fibrinpolymere in Fibrinspaltprodukte (D-Dimere) abbaut (► **Gewebeplasminogenaktivator**).

Fibrinselektiv, d. h. es wird überwiegend an Fibrin gebundenes Plasminogen aktiviert (lokale Wirkung, geringer systemischer Effekt).

Pharmakologische Daten

Plasma-Halbwertszeit: 6 min.
Keine allergischen Reaktionen.

Anwendungsgebiete

- Akuter ischämischer Schlaganfall (► **Thrombolyse**):
 - Seit kurzer Zeit in Deutschland zugelassen.
 - Systemische intravenöse Gabe.
 - Gabe bis maximal 3 Stunden nach Symptombeginn.
 - Genaue Beachtung von Kontraindikationen zur Minimierung von Komplikationen, insbesondere Blutungen.
 - Sonderfall: Lokale intraarterielle Lyse bei nachgewiesener ► **Basilaristhrombose**.
- Akuter Herzinfarkt.
- Akute Lungenembolie.
- Tiefe Bein-/Beckenvenenthrombosen.

Dosierung/Anwendung

- Ischämischer Schlaganfall:
 - Intravenöse Applikation, über peripher venösen Zugang möglich.
 - 0,9 mg/kgKG Gesamtdosis, davon 10% i. v. als Bolus, restliche Menge über 60 min i. v. über Perfusor.
- Basilaristhrombose:
 - Lokale intraarterielle Applikation über Katheter.
 - Initial 1 mg/min über 10 min, danach 40–60 mg über 60 min.

Dosierung, Anwendungszeitraum und genaue Indikationsstellung für Herzinfarkt, Lungenembolie und Venenthrombosen (siehe Fachliteratur).

Anwendung nur unter intensivmedizinischen Bedingungen.

Unerwünschte Wirkungen

Blutungskomplikationen:

- Oberflächliche Blutungen: Möglichkeit der lokalen Kompression.
- Innere Blutungen: Vor allem gastrointestinal, urogenital und intrakraniell (5–10%).
- Ggf. Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Fresh Frozen Plasma oder chirurgische Intervention.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Bezogen auf die Anwendung von rt-PA beim ischämischen Schlaganfall:

- Akute Blutung (intrakraniell oder systemisch) sowie bekannte Gerinnungsstörung.
- Frisches, bereits hypodens demarkiertes Infarktareal größer 1/3 des Mediastromgebietes.
- Unkontrollierte arterielle Hypertonie (RR wiederholt >220/120 mmHg).
- Koma.
- Initialer Krampfanfall.
- Hirninfarkt in den letzten 4 Wochen.
- Große Operation/Trauma innerhalb der letzten 2 Wochen.
- Hirnblutung/Schädel-Hirn-Trauma/Operation am ZNS innerhalb der letzten 3 Monate.
- Intrazerebraler Tumor, Subarachnoidalblutung, AV-Angiom, Aneurysma.
- Bekannte Kolitis, Ösophagusvarizen, Aortenaneurysma.
- Schwangerschaft.
- Anamnestisch schwere diabetische Retinopathie.

- Konsumierende Erkrankung: Neoplasma, Leukämie.
- Schwere gastrointestinale oder urogenitale Blutung in den letzten 3 Wochen.
- Bekanntes florides/aktuell therapiertes Ulcus ventriculi/duodeni.
- Endokarditis.
- Frühe Infarktzeichen in der kranialen Computertomographie größer 1/3 des Mediaver sorgungsgebietes.

Relative Anwendungsbeschränkungen:

- Hohes Lebensalter (älter 75 Jahre).
- Computertomographische Zeichen der generalisierten Mikroangiopathie.
- Gewebsbiopsie, Punktion größerer Gefäße (ZVK) oder Lumbalpunktion innerhalb der letzten 14 Tage.
- Hb <11 g/dl, Thrombozyten <150.000/ μ l, Quick <50%.
- Acetylsalicylsäure-Vorbehandlung.

Wechselwirkungen

- Antikoagulantien.
- Thrombozytenaggregationshemmer.
- Nichtsteroidale Antiphlogistika.

Bewertung

Strenge Indikationsstellung zur Vermeidung von Komplikationen.

Plasmozytom

Synonyme

Morbus Kahler, multiples Myelom

Definition

Gammaglobulinbildender Plasmazelltumor, der überwiegend disseminiert das Skelettsystem durchsetzend, sehr selten extraossär und unilokulär auftritt.

Einleitung

Als Rarität können extraossäre Plasmozytome intrakraniell als plaqueförmige oder noduläre durale oder parenchymatöse Raumforderungen auftreten. Von neurologischer Bedeutung sind Plasmozytome jedoch überwiegend als extradurale spinale Raumforderungen mit Querschnittssymptomatik, die sich unter rascher Strahlentherapie vollständig zurückbilden kann.

Diagnostik

- ▶ Spinale Tumoren, extradurale.

Therapie

- ▶ Spinale Tumoren, extradurale.

Platybasie

Definition

Form der ▶ basilären Impression, bei der der Winkel zwischen vorderer Schädelgrube und Clivus größer als 143° ist.

Plexopathie, lumbosakrale

- ▶ Beinplexusläsion

Plexus brachialis

- ▶ Armplexusläsion

Plexus choroideus, Tumoren

Definition

Autochtone Tumoren des Plexus choroideus sind das gutartige Plexuspapillom und das maligne Plexuskarzinom (▶ Plexuskarzinom/-papillom) Wegen der ausgeprägten Vaskularisation des Plexus sind dort auch hämatogene ▶ Metastasen, vor allem Bronchialkarzinom- und Hypernephrommetastasen anzutreffen. Ein seltener Plexustumor ist das ▶ Hämangioblastom.

Diagnostik

- ▶ Plexuskarzinom/-papillom, ▶ Metastase, ▶ Hämangioblastom

Therapie

- ▶ Plexuskarzinom/-papillom, ▶ Metastase, ▶ Hämangioblastom

Plexuskarzinom/-papillom

Definition

Plexuspapillom, WHO-Grad I, und das anaplastische Plexuspapillom bzw. Plexuskarzinom, WHO-Grad III, sind autochtone Tumoren des Plexus choroideus.

Einleitung

Plexuspapillome machen weniger als 1% aller intrakraniellen Raumforderungen aus, Plexuskarzinome sind noch seltener; betroffen sind vor allem Kinder [1]. Die Tumoren finden sich bei Erwachsenen überwiegend im IV. Ventrikel, bei Kindern in den Seitenventrikeln. Entsprechend werden sie durch eine Liquorabflussbehinderung symptomatisch [2].

Diagnostik

Bildgebend gelingt die Differenzialdiagnose eines Plexuspapilloms von einem intraventrikulären Meningeom nicht, ebensowenig die eines Plexuskarzinoms von einer Metastase [2]. Die autochtonen Plexustumoren sind allerdings bei Kindern viel häufiger. Bei Plexuskarzinomen muss eine MRT des Spinalkanals zum Nachweis oder Ausschluss spinaler Absiedlungen durchgeführt werden.

Therapie empirisch

Therapie aller Plexustumoren ist die transventrikuläre Operation mit anzustrebender kompletter Resektion, die aufgrund der ausgeprägten Vaskularisierung der Tumoren nicht immer gelingt [3]. Völlig unklar ist der Wert einer Strahlentherapie oder einer Chemotherapie beim Plexuskarzinom, das eine sehr ungünstige Prognose hat [2].

Nachsorge

Regelmäßige kernspintomographische und klinische Verlaufskontrollen sind erforderlich.

Literatur

1. Wiestler OD (1998). Pathologische Anatomie und WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. In: Schlegel U, Westphal M (Hrsg.) Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart New York 4–47.
2. Westphal M (1998). Ventrikeltumoren. In: Schlegel U, Westphal M (Hrsg.) Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart New York 205–211.

3. Rock J (2000). Pilocytic Astrocytoma and other indolent Tumors. In: Bernstein M, Berger MS (Hrsg.) Neuro-Oncology. The Essentials. Thieme, New York 319–328.

PMS (periodische Bewegung im Schlaf)

► Restless-legs-Syndrom

PNET (primitive neuroektodermale Tumoren)

► Neuroektodermale Tumoren, primitive (PNET)

Pneumokokken

Synonyme

Streptococcus pneumoniae

Definition

Zur Familie der Streptococcaceae gehörende, grampositive, unbewegliche Einzelkokken. Häufiger Erreger bei bakterieller ► Meningitis. Ca 50% der gesunden Bevölkerung sind Keimträger (Rachenabstrich). Therapeutisch wirksam Penicillin G.

P

Pneumonie

Synonyme

Lungenentzündung

Definition

Akute oder chronische Entzündung der Lunge, die entweder alveolär und/oder interstitiell ist.

Einleitung

Akute oder chronische Entzündung der Lunge, die entweder alveolär und/oder interstitiell ist. Einteilung nach pathologisch-anatomischen Prinzipien, ätiologisch oder klinisch. Pathologisch-anatomisch unterscheidet man nach der Lokalisation alveoläre (oft bakterielle)

oder interstitielle (oft virale) Pneumonien, außerdem lobäre (Lappen-) von lobulären (Herd-) Pneumonien.

Ätiologisch kommen neben Infektionskrankheiten auch physikalische und chemische Noxen vor. Kreislaufstörungen können als Infarktpneumonien oder Lungenembolien ebenfalls ursächlich sein.

Klinisch ist es möglich primäre, das heißt Pneumonien ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen von sekundären Pneumonien zu unterscheiden. Diese können durch Zirkulationsstörungen oder Bronchusveränderungen bedingt sein. Klinisch ist ebenfalls die akute von der chronischen Pneumonie zu unterscheiden.

Diagnose

Zur Diagnostik gehört zunächst die Eingrenzung der wahrscheinlichsten Ursache aufgrund möglicher ätiologischer Faktoren.

Pneumonien infektiöser Genese sind dabei am ehesten aerogen bedingt. Unterschieden werden können sogenannte zu Hause erworbene Pneumonien (community acquired) von in der Klinik erworbenen (hospital acquired). Bei herabgesetztem Immunstatus des Patienten erweitert sich das Erregerspektrum um sogenannte opportunistische Erreger.

Klinisch kann der Verlauf der Pneumonie der pathologischen Einteilung in Lobärpneumonie, lobäre Pneumonie und atypische interstitielle Pneumonien (z. B. durch Pneumokokken) beginnen plötzlich mit Schüttelfrost und hohem Fieber, Atemnot und durch eine Begleitpleuritis bedingten Schmerzen. In der körperlichen Untersuchung imponieren pulmonale Infiltrationszeichen, die einhergehen mit großflächig, scharf begrenzten Verschattungen im Röntgenbefund.

Klinisch atypische Pneumonien beginnen eher langsam, verbunden mit Zephalgien, Myalgien und nur leichtem Fieber. Trockener Reizhusten geht einher mit einem Missverhältnis zwischen geringem Auskultations-, aber positivem Röntgenbefund. Nach physikalischer Untersuchung sollte diagnostisch erfolgen:

1. Thorax-Röntgenbild in 2 Ebenen:
 - Lobärpneumonie: Großflächige Verschattung im Bereich der Lungenlappen mit positivem Bronchopneumogramm (Darstellung luftgefüllter Bronchien).

- Bronchopneumonie: Segmentale Verschattung ohne „air bronchogram“.
 - Interstitielle Pneumonie: Fleckig-netzartige (retikuläre) Verdichtungen.
2. Nachweis infektiöser Genese:
 - Mikroskopischer, kultureller Erregernachweis (Sputum, bronchoskopische Materialgewinnung, Biopsie, Blut), serologische Diagnostik.

Therapie

- Allgemeine Therapie: Körperliche Schonung, ggf. Bettruhe, Oberkörper aufrecht lagern.
- Thrombembolieprophylaxe: Kompressionsstrümpfe. Heparin-gabe (z. B. 2× 5000 IE sc).
- Inhalationsbehandlung: Luftanfeuchtung, Atemgymnastik.
- Sekretolytika, z. B. Ambroxol 3×30 mg, Acetylcystein 3×200 mg.
- Gegebenenfalls Antipyretika wie Paracetamol 3×500 mg, auch höherdosiert, falls nötig.
- Antitussiva, z. B. kodeinhaltige Tropfen oder Kapseln.
- Bei Hypoxie Sauerstoff per Nasensonde; bei Entwicklung eines ARDS Beatmung.
- Flüssigkeitszufuhr zur Verbesserung der Sekretolyse.
- Antibiotika: Ungezielte Sofortbehandlung nach Abnahme von Bronchialsekret zur bakteriologischen Untersuchung. Auch Blutkultur abnehmen, bei bakterieller Pneumonie in 30–50% der Fälle positiv. Gezielte Behandlung nach Antibiotogramm. Therapiedauer 2–3 Wochen.

Prognose

Für die Prognose ungünstige Faktoren:

- Hohes Lebensalter.
- Vorbestehende Herz-Lungenerkrankung.
- Immunsupprimierter Patient.
- Sonstige Komplikationen.

POEMS-Syndrom

Synonyme

Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein- (monoklonales Protein) und Hautveränderungen (skin changes)

Definition

Das POEMS-Syndrom bezeichnet eine Erkrankung mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein (monoklonalem Protein) und Hautveränderungen. Häufig bestehen auch osteosklerotische Knochenläsionen.

Einleitung

Die klinische Symptomatik ist sehr unterschiedlich ausgeprägt. Betroffene Individuen können nur einzelne oder auch alle Symptome aufweisen. Die Polyneuropathie ist demyelinisierend und ähnelt einer CIDP. Initial liegen meist distal-symmetrische Sensibilitätsstörungen vor, die dann aufsteigen. Im Verlauf dominieren motorische Defizite. Autonome Funktionsstörungen treten nicht auf. Die Pathogenese ist unklar. Vermutlich spielen ein vaskulärer Wachstumsfaktor (VEGF) und Zytokine eine Rolle [3].

Diagnostik

Nachweis eines monoklonalen Proteins in der Immunelektrophorese. Skelettröntgen zur Darstellung osteosklerotischer Läsionen, ggf. Histologie, Sonographie (Organomegalie), Hormondiagnostik, Elektrophysiologie zum Nachweis der Demyelinisierung (NLG), Liquordiagnostik (meist erhöhtes Eiweiß bei normaler Zellzahl).

Therapie

Die Diagnose des POEMS-Syndroms bzw. osteosklerotischen Myeloms ist wichtig, da die Erkrankung (auch die Polyneuropathie) bei solitären Knochentumoren oft gut auf eine Bestrahlung anspricht.

gesichert

Bei solitären Knochenläsionen chirurgische Entfernung oder Bestrahlung mit 40–50 Gy, die zu einer langsamen, oft über Jahre zunehmenden Besserung führt. Bei multiplen Knochenläsionen in einem umschriebenen Gebiet kann ebenfalls eine Bestrahlung durchgeführt werden. Sind die Läsionen ausgedehnter, so erfolgt in der Regel eine Chemotherapie mit Melphalan (0,15 mg/kgKG/Tag) und Prednison (20 mg 3×täglich) über insgesamt 7 Tage, die alle 6 Wochen wiederholt wird [1, 3, 4].

empirisch

Die Wirksamkeit einer IVIG-Therapie beim POEMS-Syndrom ist unsicher, da die Immung-

lobuline in den Fallstudien meist mit anderen Therapieverfahren kombiniert wurden [4]. Erste Therapieerfolge wurden auch von Tamoxifen berichtet [2].

unwirksam/obsolet

Kortikosteroide allein, Azathioprin oder auch Plasmapheresen gelten beim POEMS-Syndrom als unwirksam.

Nachsorge

Regelmäßige Blutbild-Kontrollen in Abhängigkeit vom Therapieverfahren, onkologische Nachsorge der Tumorausbreitung, klinische und elektrophysiologische Kontrollen der Polyneuropathie.

Prognose

Der Verlauf ist oft sehr langsam, die Lebenserwartung besser als beim Plasmozytom [4].

Literatur

1. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL (1980) Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. *Medicine* 59: 311–322.
2. Enevoldson TP, Harding AE (1992) Improvement in the POEMS syndrome after administration of tamoxifen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 71–72.
3. Rotta FT, Bradley WG (1997) Marked improvement of severe polyneuropathy associated with multifocal osteosclerotic myeloma following surgery, radiation, and chemotherapy. *Muscle Nerve* 20: 1035–1037.
4. Simmons Z (1999) Paraproteinemia and neuropathy. *Curr Opin.Neurol* 12: 589–595.

Poliodystrophie, infantile (Alpers-Syndrom)

Synonyme

Progressive infantile Poliodystrophie

Definition

Mitochondriale Enzephalomyopathie, die sich als rasch progrediente Erkrankung der grauen Hirnsubstanz bereits im Kindesalter manifestiert und zu psychomotorischer Retardierung, Krampfanfällen, spastischen Paresen u. a. führt. Der Erbgang ist meist autosomal-rezessiv.

Therapie

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt,
 ▶ Enzephalomyopathie, mitochondriale.

Polioencephalitis haemorrhagica superior (Wernicke-Enzephalopathie)

▶ Wernicke Enzephalopathie

Poliomyelitis

Synonyme

Poliomyelitis anterior acuta

Definition

Infektion mit dem Poliovirus (einem Enterovirus), die zu einem Untergang der Vorderhornzellen im Rückenmark führt.

Einleitung

Der Inkubationsweg ist fäkal-oral. Nach einer Inkubationszeit von 3–20 Tagen kommt es zu einem fieberhaften Infekt mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Meningismus, Diarrhoe, vermehrtem Schwitzen und Pollakisurie. Nach weiteren 1–4 Tagen folgt das paralytische Stadium im Rahmen eines 2. Fiebergipfels mit meningitischen, selten auch enzephalitischen Symptomen und unregelmäßigen, asymmetrisch verteilten schlaffen Paresen mit Hypo- oder Areflexie, selten auch bulbären oder pontinen Symptomen. Die Paresen treten häufig sehr abrupt auf. Sensibilitätsstörungen bestehen nicht. Autonome Störungen können zu Blutdruckentgleisungen oder kardialen Arrhythmien führen.

Diagnostik

Im Liquor findet sich eine Pleozytose von meist >100 Zellen/μl. Der Infektionsnachweis kann über einen Neutralisationstest mit Nachweis von IgM-Antikörpern im Serum innerhalb der ersten 2 Wochen erfolgen. Der Erregernachweis im Liquor ist aufwendig und unsicher. Die Polio kann aber durch eine PCR aus dem Liquor gesichert werden.

Therapie

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Die Behandlung erfolgt ausschließlich symptomatisch. Bei schwereren Verläufen ist eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Bei Beteiligung der Atemmuskulatur muss eine künstliche Beatmung erfolgen. Die Patienten müssen wegen des Ansteckungsrisikos isoliert werden.

Bewertung

Bei Poliomyelitis-Verdacht, -Erkrankung und Tod besteht Meldepflicht. Die Infektion ist aufgrund der Impfung sehr selten geworden. Die frühere „Schluckimpfung“ wurde wegen der impfassozierten Erkrankungsfälle weitgehend verlassen. Aktuell wird mit inaktivierten Polioviren s. c. oder i. m. geimpft [1]. Der orale Impfstoff kann noch bei Kontaktpersonen von Polioinfizierten zur Verminderung der Keimaufnahme des Wildvirus über den Darm erfolgen.

Prognose

Die Rückbildung der Lähmungen beginnt nach wenigen Tagen. Das Ausmaß der Erholung ist sehr variabel. Die Letalität liegt bei 10%, persistierende Defizite kommen bei etwa 30% vor. Jahrzehnte nach der Infektion kann es zum „Postpolio-Syndrom“ kommen. Hierbei kommt es zu einer langsamen Verschlechterung der Restlähmungen, möglicherweise durch einen alterungsbedingten zunehmenden Verlust der verbliebenen Vorderhornzellen.

Literatur

1. Zimmerman RK, Spann SJ (1999) Poliovirus vaccine options. *Am Fam Physician* 59: 113–118, 125–126.

Pollakisurie

Definition

Häufiger Harndrang mit geringer Miktionsmenge, z. B. bei Zystitis, Prostatahyperplasie,
 ▶ Detrusorhyperreflexie.

Polyarthrit, chronische

Synonyme

Rheumatoide Arthritis, primär-chronische Polyarthrit, cP

Definition

Die cP ist eine autoimmunologisch bedingt chronische Synovitis.

Einleitung

Die Prävalenz beträgt ca. 0,5–1%. Frauen erkranken bis zu 4-mal häufiger als Männer. In der Regel geht der Erkrankung über Jahre ein Prodromalstadium voraus, das mit Allgemeinsymptomen wie rasche Ermüdbarkeit, Schweißneigung, Gewichtsabnahme, Fingersteifigkeit, usw. einhergeht.

Diagnostik

Die von der American Rheumatism Association angegebenen Klassifikationskriterien erlauben mit hoher Sicherheit eine Abgrenzung zu anderen Arthritiden. Sie stützen sich dabei auf folgende klinischen Symptome:

1. Morgensteifigkeit über mehr als 6 Wochen von mehr als 1 h Dauer
2. Schwellung von mehr als 3 Gelenken über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen
3. Schwellung von Hand-, Fingergrund- und Fingermittegelenken
4. symmetrische Schwellungen
5. für eine cP typische Röntgenbildveränderungen
6. subkutane Knötchen
7. Nachweis von Rheumafaktoren

Die Diagnose einer cP gilt bei Erfüllung von 4 Kriterien als gesichert.

Neurologische Komplikationen sind ► **Kompressionssyndrom**, eine vasculitische Beteiligung, und die atlantoaxiale Instabilität, die zu Querschnittssyndromen führen kann.

Therapie gesichert

In leichten Fällen helfen initial nicht-steroidale Antiphlogistika (Indometacin, Diclofenac, ASS, Piroxicam, etc.) oder Cyclooxygenase-2-Hemmer (Rofecoxib, Celecoxib). Akute Schübe sollten mit Prednisolon behandelt werden (initial 18–60 mg/jeden 2. Tag, dann rasche Reduktion auf 7,5 mg anstreben und in wö-

chentlichen Schritten ausschleichen) [1]. Cave: Es sollte auch bei niedrigen Dosen an die Osteoporoseprophylaxe mit Gabe von Vitamin D und Calcium gedacht werden. Als langwirksames Basistherapeutikum werden Goldpräparate, Chloroquin, D-Penicillamin, Sulfasalazin, Methotrexat und Leflunomid eingesetzt. Neuerdings werden Präparate gegen den Tumornekrosefaktor-alpha (z. B. Infliximab) eingesetzt [2]. Bei atlantoaxiale Instabilität Operation!

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Entscheidend sind physiotherapeutische Maßnahmen zur Erhaltung der Bewegungsfähigkeit und um Schrumpfung und Muskelatrophien vorzubeugen. Bei akuter entzündlicher Aktivität sollten Wärmeanwendungen und Balneo-Therapien unterbleiben.

Literatur

1. Lim SS et al. The use of low-dose prednisone in the management of rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 2001; 50:1–4
2. StClair EW. Infliximab therapy for rheumatic disease: clinical and radiologic efficacy. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl.2:II67–II69

Polydipsie

Definition

Als Polydipsie wird ein krankhaft gesteigertes Durstgefühl mit übermäßiger Flüssigkeitsaufnahme bezeichnet.

Einleitung

Eine organisch verursachte Polydipsie geht meist mit einer Polyurie einher, wobei die Fähigkeit der Niere zur Harnkonzentration vermindert ist. Dabei spielen im Rahmen eines ► **Diabetes insipidus** ein ADH-Mangel (zentraler Diabetes insipidus) oder das fehlende Ansprechen der Nierentubuli auf ADH (peripherer Diabetes insipidus) eine Rolle. Beim Diabetes mellitus kann es zur osmotischen Diurese als Ursache einer Polydipsie kommen. Ebenfalls pathogenetisch wichtig sind Diuretikamissbrauch und psychogene Aspekte.

Differenzialdiagnose

1. Diabetes insipidus
Zentral: Idiopathisch (1/3 der Fälle), symp-

tomatisch (2/3 der Fälle), z. B. durch Tumoren der Hypophyse oder ihrer Nachbarschaft, Metastasen, Traumen, neurochirurgische Operationen, selten durch Sarkoidose, Enzephalitis, Meningitis.

Nephrogener Diabetes insipidus: Beim Diabetes insipidus kommt es zu der klassischen Symptomtrias der Polyurie, Polydipsie, Asthenurie (fehlende Konzentrationsfähigkeit der Niere).

2. Psychogene Polydipsie.
3. Diabetes mellitus (osmotische Diurese).
4. Diuretikamissbrauch.

Therapie

Kausale und symptomatische Therapie.

gesichert

- Beim zentralen Diabetes insipidus kausal (z. B. Tumoroperation) und symptomatisch mit Desmopressin (Minirin®) zur intranasalen Anwendung.
- Beim nephrogenen Diabetes insipidus ebenfalls kausal und symptomatisch mit Thiazid-diuretika oder nichtsteroidalen Antiphlogistika.
- Bei allen anderen Ursachen nach Möglichkeit ebenfalls kausal und symptomatisch.

Polymikrogyrie

Definition

Bei den Polymikrogyrien handelt es sich um Migrationsstörungen, bei denen die tiefen Großhirnrindenschichten intakt sind, während der oberflächliche Cortex desorganisiert ist.

Einleitung

Oft treten andere Fehlbildungen wie Heterotopien, Pachygyrie oder ► **eine Corpus-callosum-Agenesie** hinzu. Diese Migrationsstörung tritt vermehrt bei Trisomie 18,13,8 und geringer auch bei der Trisomie 21 auf. Ebenso werden sie bei Stoffwechselerkrankung wie dem ► **M. Zellweger**, der Hyperglyzinämie, aber auch beim Alkoholembyopathiesyndrom beobachtet.

Therapie

Keine kausale Therapie.

Polymyalgia rheumatica

Einleitung

Das Hauptsymptom sind unangenehme ziehende Schmerzen in den langen proximalen Muskelgruppen. Häufig beschreiben die Patienten eine morgendliche Steifigkeit in den großen Gelenken, wobei der Schultergürtel mehr als der Hüftgürtel betroffen ist. Initial kann sich die Symptomatik uni- oder bilateral manifestieren, im weiteren Verlauf typischerweise immer bilateral. Zusätzlich leiden die Patienten unter einer Schwellung von Händen und Füßen sowie unter Allgemeinsymptomen, wie Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme oder subfebrilen Temperaturen.

Diagnostik

Wie bei der ► **Riesenzellerteriitis** ist der sensitivste Parameter die Erhöhung der BSG. Dennoch haben 20% der Patienten einen normalen oder nur leichtgradig erhöhten Wert. Ansonsten finden sich wie bei der Riesenzellerteriitis unspezifische Laborveränderungen. Die Serum-Kreatin-Kinase ist normal, was eine Abgrenzung zur Polymyositis und primären Muskelerkrankungen erlaubt. Weitere Differenzialdiagnosen sind maligne Erkrankungen, akute oder chronische Infektionserkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Depression, Osteoarthritis und die rheumatoide Arthritis, bei denen häufig eine erhöhte BSG nachzuweisen ist. Als wichtiges diagnostisches Kriterium ist das rasche Ansprechen der Symptomatik auf die Gabe von niedrig dosierten Kortikosteroiden einzuschätzen.

Diagnostische Kriterien der Polymyalgia rheumatica [1]:

- Alter ≥ 50 Jahre
- Morgensteifigkeit der Gelenke
- Symmetrische Arthralgien und Myalgien des Brust- oder Beckengürtels
- BSG ≥ 40 mm/h
- Ausschluss anderer Ursachen
- Promptes Ansprechen auf Kortikosteroide

Bei ca. 25% aller Patienten mit einer PMR ist eine Riesenzellerteriitis assoziiert. Daher wird die Frage nach der Notwendigkeit einer Temporalisbiopsie kontrovers diskutiert. Da sich die Prognose von Patienten mit einer PMR und asymptomatischer Riesenzellerteriitis nicht von der von Patienten mit alleiniger PMR un-

terscheidet, sollte jedoch nur in dringenden Verdachtsfällen biopsiert werden [3].

Therapie

Die adäquate Therapie der PMR besteht in der oralen Gabe von niedrig dosierten Kortikosteroiden. Sollte sich der Zustand des Patienten unter dieser Therapie nicht bessern, muss die Diagnosestellung erneut verifiziert werden.

gesichert

Startdosis: Über ca. 4 Wochen 10–20 mg Prednison/d bis sich die BSG normalisiert und der Patient beschwerdefrei ist.

Dosisreduktion: Über einen Monat um 1–2,5 mg/d reduzieren (Zieldosis 10 mg), dann über einen weiteren Monat um 1 mg/d ausschleichend reduzieren [3].

Nicht selten tritt in der Reduktionsphase ein Rezidiv auf. Dann sollte zur ursprünglichen Startdosis zurückgekehrt werden. Dies führt zu einer oftmals jahrelangen Therapie. Bei Patienten mit einer assoziierten Riesenzellarteriitis ist eine entsprechend höher dosierte Kortikoidtherapie vonnöten.

empirisch

Eine Reduktion der Kortikoiddosis durch Begleitmedikation wie Methotrexat, Azathioprin, Antimalariamittel.

unwirksam/obsolet

In einigen Studien wurde belegt, dass hochdosierte nicht-steroidale Antiphlogistika eine gewisse Wirksamkeit haben. Allerdings waren die Behandlungsergebnisse im Vergleich zu der Kortikoidtherapie nicht befriedigend [4]. Die Kombinationstherapie von Kortikosteroiden und nicht-steroidalen Antiphlogistika hat eine erhöhte Komplikationsrate zur Folge [2].

Nachsorge

Während der Reduktionsphase sollte der Patient regelmäßig untersucht werden. Es empfiehlt sich, in den ersten 2–3 Monaten monatliche BSG-Kontrollen vorzunehmen, danach jeweils im Abstand von 2–3 Monaten. Dies sollte bis 1 Jahr nach Beendigung der Therapie fortgeführt werden.

Prognose

Die PMR hat nicht die schwerwiegenden Komplikationen wie die Riesenzellarteriitis. Den-

noch sind Patienten ohne adäquate Therapie sehr in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Die Mortalität bei behandelten Patienten ist mit der von Gesunden identisch.

Literatur

1. Evans JM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin Geriatr Med* 1998; 14:455–473.)
2. Gabriel SE et al. Adverse outcomes of anti-inflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1873–8.
3. Goodwin JS. Progress in gerontology: polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:515–525
4. Labbe P. et al. Epidemiology and optimal management of polymyalgia rheumatica. *Drugs Aging* 1998; 13:109–18

Polymyositis

► Myositis, Polymyositis

Polymyositis, paraneoplastische

► Myositis, paraneoplastische

Polyneuritis

Synonyme

► Polyneuropathie, entzündliche

Definition

Entzündliche Erkrankung der peripheren Nerven selber (nicht der versorgenden Gefäße), die in der Regel immunvermittelt ist. Als klassische Neuritiden müssen die akute, inflammatorische demyelinisierende Poly-(radikulo-)neuropathie (AIDP, ► **Guillain-Barré-Strohl-Syndrom (GBS)**), GBS, früher auch Polyradikulitis), die ► **chronisch-inflammatorische, demyelinisierende Poly-(radikulo-)neuropathie (CIDP, früher auch chronische Polyradikulitis oder chronisches GBS)** und die ► **multifokal motorische (Poly-)Neuropathie (MMN)**.

Einleitung

Prädilektionsorte der entzündlichen Veränderungen sind Regionen mit besonders durchlässiger Blut-Nerven-Schranke wie Wurzeln oder distale Nervenendigungen im Bereich der neuromuskulären Synapse, sodass der Krankheitsprozess häufig in diesen Lokalisationen beginnt. Die Ausfälle können also durchaus proximal beginnen. Die klinischen Defizite sind häufig asymmetrisch, gerade bei längerem Verlauf kommen aber auch symmetrische Neuropathien vor. Zur speziellen Klinik siehe die einzelnen Krankheitsbilder (► **GBS**, ► **CIDP**, ► **MMN**). Die Neuropathien sind in der Regel demyelinisierend, axonale Begleitschäden sind häufig. Einzelne axonale Sonderformen (axonale GBS, axonale CIDP) kommen vor.

Diagnostik

Die Diagnostik soll die entzündliche Genese (und damit die Therapiefähigkeit) der Erkrankungen sichern. Dieses erfolgt zum einen elektrophysiologisch durch den Nachweis fokaler demyelinisierender Herde (Leitungsblock, fokale temporale Dispersion), meist in verschiedenen Regionen. Als Zeichen der Wurzelbeteiligung ist das Liquoreiweiß häufig erhöht (GBS, CIDP). Schließlich kann die Neuritis häufig in der Nervenbiopsie nachgewiesen werden (mononukleäre Zellinfiltrate).

Therapie

Die Therapie umfasst immunsuppressive oder immunmodulatorische Maßnahmen (z. B. Steroide, hochdosierte intravenöse Immunglobuline, Plasmapheresen, Cyclophosphamid, Azathioprin, Ciclosporin, Rituximab). Das therapeutische Vorgehen und die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente ist aber bei den verschiedenen Grunderkrankungen differierend, sodass hier auf die einzelnen Erkrankungen verwiesen wird (► **GBS**, ► **CIDP**, ► **MMN**).

Die eigentliche Polyneuritis cranialis ist als Sonderform des akuten ► **Guillain-Barré-Strohl-Syndroms (GBS)** bei somit autoimmuner Genese anzusehen. Symptomatische Formen kommen z. B. im Rahmen eines Neurosarkoidose (► **Polyneuropathie**, **Sarkoidose**) oder einer anderen basalen Meningitis vor.

Diagnostik

Diagnostisch entscheidend ist die Lumbalpunktion zum Nachweis bzw. Ausschluss erregender entzündlicher Veränderungen bzw. einer autoimmunen Genese. Unter der Fragestellung einer demyelinisierenden Läsion (akutes Guillain-Barré-Syndrom) kann eine elektrophysiologische Hirnnervenuntersuchung erfolgen (NLG, Magnetstimulation), falls die elektrophysiologische Diagnostik der Extremitäten unergiebig ist. Gegebenenfalls muss zum Ausschluss einer Raumforderung ein zerebrales Kernspintomogramm unter besonderer Berücksichtigung der basalen Meninge erfolgen.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung, z. B. ► **Guillain-Barré-Strohl-Syndrom (GBS)**, ► **Sarkoidose**. Kommt es zu persistierenden Hirnnervenausfällen, so kann gegebenenfalls eine symptomatische Therapie erfolgen, ► **Nervus olfactorius**, Läsion; ► **Nervus opticus**, Läsion; ► **Nervus oculomotorius**, Läsion; ► **Nervus trochlearis**, Läsion; ► **Nervus trigeminus**, Läsion; ► **Nervus abducens**, Läsion; ► **Nervus facialis**, Läsion; ► **Nervus vestibularis**, Läsion; ► **Nervus glossopharyngeus**, Läsion; ► **Nervus vagus**, Läsion; ► **Nervus accessorius**, Läsion; ► **Nervus hypoglossus**, Läsion.

Polyneuritis cranialis

Definition

Multiple, häufig symmetrische Hirnnervenausfälle entzündlicher Genese, die isoliert auftreten oder zumindest bei begleitender Polyneuropathie der Extremitäten klinisch im Vordergrund stehen.

Polyneuritis, serogenetische (neuralgische Schulteramyotrophie)

► Schulteramyotrophie, neuralgische

Polyneuropathie

Definition

Systemische Erkrankung der peripheren Ner-

ven mit Affektion motorischer, sensibler und vegetativer Nervenfasern.

Einleitung

Die Prävalenz von Polyneuropathien wird in der Gesamtbevölkerung auf ca. 2–3% geschätzt. Häufigste Polyneuropathie ist dabei die Polyneuropathie im Rahmen eines Diabetes mellitus.

1. Klinische Befunde:

Kardinalsymptome von Polyneuropathien sind schlaffe Lähmungen, sensible Defizite oder Reizerscheinungen wie Kribbelparästhesien, Dysästhesien und brennende Schmerzen, Muskelkrämpfe sowie vegetative (autonome) Störungen. In Spätstadien zeigt sich aufgrund der Deafferenzierung das Bild einer sensiblen Gangataxie. Durch die Affektion autonomer Nervenfasern kommt es häufig zu an den distalen (akralen) Extremitätenabschnitten betonten Gefäßdysregulationen mit zyanotisch verfärbter Haut, Störungen der Schweißsekretion (Hyper- und Anhidrose) und trophischen Störungen von Haut und Nägeln. Weiterhin treten gelegentlich Störungen der Herz-Kreislaufregulation mit orthostatischer Hypotonie auf. Typischerweise sind die Ausfälle nicht auf die motorischen und sensiblen Versorgungsstrukturen einzelner Stammnerven oder Nervenwurzeln beschränkt und an den Extremitäten häufig distal und symmetrisch betont. Sensibel kommt es häufig zu strumpf- oder handschuhförmig begrenzten Ausfällen und Reizerscheinungen. Lähmungen und Muskelatrophien treten meist zuerst distal im Bereich der Fuß-, Unterschenkel- und Handmuskulatur auf. Selten findet man asymmetrische und für bestimmte Nerven betonte Schädigungszeichen i. S. einer Neuropathie vom Schwerpunkt- oder Multiplex-Typ. Noch seltener sind proximale Lähmungen ggf. auch Sensibilitätsstörungen im Becken- und Schultergürtel. Auch motorische Hirnnerven wie der N. facialis und der N. trigeminus können ein- oder doppelseitig betroffen sein. Typischerweise und im Gegensatz zu Erkrankungen des Zentralnervensystems sind die Muskeleigenreflexe bei Polyneuropathien in der Regel distal betont abgeschwächt oder aufgehoben. Im Frühstadium der Erkrankung ist meistens die Sensibilität, besonders die Pallästhesie, mehr als

die Kraft beeinträchtigt.

In einigen Fällen ist auch eine Beteiligung kardialer vegetativer Fasern mit konsekutiv aufgehobener Modulation des Herzrhythmus bei tiefer In- und Expiration und Extrasystolen, eine Beteiligung gastrointestinaler Funktionen sowie eine Affektion der Blasen- und Mastdarminnervation im Krankheitsverlauf nachweisbar. Bei Männern manifestiert sich häufig eine erektile Impotenz.

Meistens entwickeln sich die Symptome langsam fortschreitend über Monate bis Jahre, besonders bei entzündlichen Ursachen sind aber auch akute oder subakute Verläufe möglich.

2. Klassifikation von Polyneuropathien:

Polyneuropathien können nach dem klinischen Verteilungsmuster der Symptome (distal/proximal/symmetrisch/multiplex), nach der bevorzugten Affektion (sensibler, motorischer und vegetativer Nervenfasern), nach morphologischen Kriterien im Rahmen der neurophysiologisch oder nervenbiologisch nachgewiesenen Schädigung von Markscheide (demyelinisierende PNP) oder Axon (axonale PNP) oder nach der Ätiologie eingeteilt werden.

Diagnostik

Anamnese und klinische Untersuchung sind häufig wegweisend.

Neurophysiologische Diagnostik (Elektroneuro- und myographie):

Mit Hilfe der Messung der Nervenleitgeschwindigkeit kann die Affektion motorischer und sensibler Nervenfasern bestimmter Nerven, z. B. N. medianus oder N. peroneus objektiviert werden. Zumindest im Anfangsstadium kann eine Unterscheidung in primär axonale und primär demyelinisierende Polyneuropathien möglich sein.

Die elektromyographische Untersuchung wird mit der Frage nach pathologischer Spontanaktivität in Form von Fibrillationspotentialen oder positiven scharfen Wellen als Ausdruck florider axonaler Schädigung durchgeführt. Weiterhin kann aus verschiedenen Parametern der Potentiale der motorischen Einheiten wie Amplitude, Dauer, Konfiguration und Stabilität Information darüber gewonnen werden, wie schwer und akut der neurogene Krankheitsprozess ist.

Zur Objektivierung autonomer Funktionsstö-

Polyneuropathie. Tab. 1: Polyneuropathie-Klassifikationen

Ursachen von Polyneuropathien	
Stoffwechselstörungen	Diabetes mellitus, Urämie, Leberzirrhose, Hypothyreose, Critical-illness-Neuropathie, Vitamin E-Mangel bzw. Resorptionsstörung (Basen-Kornzweig-Syndrom).
Exogen-toxisch	Alkohol, Medikamente, Lösungsmittel, Schwermetalle.
Mangel/Fehlernährung	z. B. Vitamin-B ₁ -, -B ₆ -, -B ₁₂ - und Folsäuremangel oder Resorptionsstörungen, Sprue.
Kollagenosen, Vaskulitiden	z. B. Panarteriitis nodosa, SLE*, PCP*.
Entzündlich	AIDP* (GBS), CIDP*, MMN*, HIV- oder Herpes-Infektionen, Borreliose, Botulismus, Sarkoidose, Mononukleose, Lepra, Diphtherie.
Paraneoplastisch	z. B. bei Bronchialkarzinom.
Dys/Paraproteinämien	Gammopathien, Morbus Waldenström.
Genetisch	HMSN*, HSN*, primäre Amyloidose, Porphyrie, HNPP*.

SLE: Systemischer Lupus erythematosus.

PCP: Primär chronische Polyarthritis.

AIDP: Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie.

GBS: Guillain-Barré-Syndrom.

CIDP: Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie.

MMN: Multifokale motorische Neuropathie.

HMSN: Hereditäre motorische und sensible Neuropathie.

HSAN: Hereditäre sensible und autonome Neuropathie.

HNPP: Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen.

Polyneuropathie. Tab. 2: Diagnostische Differenzierung zwischen primär axonaler und primär demyelinisierender Polyneuropathie

Primär axonale PNP	Vaskulitische PNP (z. B. bei Immunkomplex-Arteriitis, Panarteriitis). Alkoholische PNP (meistens). Toxische und medikamentös toxische PNP (meistens). Paraneoplastische PNP (meistens). HMSN Typ II. PNP bei Porphyrie.
Primär demyelinisierende PNP	AIDP und CIDP. MMN mit Leitungsblock. Diabetische PNP (häufig). Blei-PNP. Nephrogene PNP. PNP bei Gammopathien (paraproteinämisch). HNPP. HMSN Typ I und III. Metachromatische Leukodystrophie.

Abkürzungen siehe Tab. 1.

rungen werden der Ninhydrin-Schweiß-Test (oder der Schweißversuch nach Minor), besonders aber die Bestimmung der respiratorischen Herzfrequenzvariation und die Ableitung peripherer autonomer Potentiale (sympathische Hautantwort) eingesetzt. Seltener werden zum Nachweis autonomer Störungen pupillometrische Messungen, Untersuchungen der gastrointestinalen Motorik und urodynamische Messverfahren durchgeführt.

In Tab. 3 sind Polyneuropathien mit ausgeprägter vegetativer Beteiligung aufgelistet. Klinisch am häufigsten sind dabei die diabetische PNP und die PNP im Rahmen eines Alkoholabusus. Akut auftretende autonome Störungen findet man besonders häufig bei der AIDP.

Ätiologische Diagnosesicherung:

Zur standardisierten Diagnostik bei Polyneuropathie-Syndromen ungeklärter Ursache gehört eine differenzierte Liquoruntersuchung. Im Rahmen der Liquoranalyse muss insbesondere nach Entzündungszeichen wie Pleozytose, Aktivierung des Immunsystems (Lymphoidzellen, Plasmazellen) oder einer Dissociation albuminocytologische (Eiweißerhöhung bei relativ normaler Zellzahl), z. B. bei der AIDP bzw. CIDP gefahndet werden. Differenzialdiagnostisch müssen im Rahmen der Liquordiagnostik neoplastische (z. B. Lymphom), paraneoplastische (paraproteinämische PNP) oder erregertypische (HIV, Lepra) Befundmuster abgegrenzt werden. Tabelle 4 listet die Blutparameter auf, die zur Abklärung einer PNP untersucht werden sollten.

Zu den sogenannten Vaskulitisparametern zur Abklärung einer Polyneuropathie im Rahmen von Kollagenosen zählen Antikörper gegen Zellkerne (ANA) und Doppelstrangantikörper

(dsDNA), die bei 96% bzw. 80% der Patienten mit SLE positiv sind. Positive Rheumafaktoren finden sich vermehrt bei der Rheumatoiden Arthritis, bei SLE und beim Sjögrensyndrom. Neben den genannten auslösenden Faktoren können eine ganze Reihe von Medikamenten als Nebenwirkung eine PNP verursachen. Dazu gehören insbesondere Stoffgruppen wie Zytostatika (z. B. Cisplatin, Vincristin), Antirheumatika (Chloroquin, Gold, Indometacin), Antibiotika (z. B. INH) und Antidepressiva (z. B. Imipramin). Paraneoplastische PNP treten vor allem bei Karzinomen der Lunge, des Magens, der Mammæ und der weiblichen Genitalorgane, sowie bei Morbus Hodgkin, Leukämie und malignen Retikulosen auf. Bei Hinweisen auf ein paraneoplastisches Geschehen sind entsprechende bildgebende (röntgenologische und kernspintomographische) Untersuchungen erforderlich. Weiterhin sollten je nach klinischem Verdacht bzw. Lokalisation des Tumors die entsprechenden Fachdisziplinen konsultiert werden.

Falls die Ätiologie der Polyneuropathie anderweitig nicht geklärt werden kann, ist eine Nervenbiopsie, besser noch eine Nerv-Muskelbiopsie, erforderlich. Die synchron durchgeführte Muskelbiopsie erleichtert dabei die Detektion einer vaskulitischen PNP wesentlich. Meist wird der N. suralis als rein sensibler Nerv sowie ein benachbarter Muskel biopsiert. Dabei muss gewährleistet sein, dass nicht nur Paraffin- und Semidünnschnitt-Präparate lichtmikroskopisch untersucht werden, sondern dass auch gezielt enzym- und histochemische sowie elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt werden. Ziel ist es, entzündliche oder (heredo-) degenerative Veränderungen

Polyneuropathie. Tab. 3: Polyneuropathien mit vegetativer Beteiligung

PNP mit ausgeprägter autonomer Beteiligung bei	AIDP
	Akuter intermittierender Porphyrie
	Alkohol (Hyperhidrosis)
	Amyloidose
	Diabetes mellitus (Hypohidrosis, HRV vermindert)
	HSAN Typ III und IV
	Intoxikationen (z. B. Akrylamid, Hexan, Triarylphosphat, Schwefelkohlenstoff, Thallium, Arsen, Isoniazid)
	Lepra
	Vaskulitis

HRV: Respiratorische Herzfrequenzvariation

Polyneuropathie. Tab. 4: Laborparameter zur Abklärung unklarer PNP

Laborparameter im Blut bei unklarer PNP	Differenzialblutbild. Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein. Blutzucker: Tagesprofil, oraler Glukosetoleranztest, Hb _{A1C} . Kreatinin, Harnstoff. Leberenzyme. Serum- und Immunelektrophorese. Eisenspiegel, ggf. Tumormarker. Vitamine: Vitamin B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , Folsäure, Schillingtest. Schilddrüsenwerte. Lipidwerte. ACE. Rheumaserologie und weitere Vaskulitisparameter. GM1-Antikörper, Anti-MAG-Antikörper. Genetische Störung, z. B. Phytansäure, Uro- und Koproporphyrine. Erreger: Borrelia Burgdorferi IFT, HIV-Test, TPHA, Varicella zoster, Campylobacter jejuni, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus. In speziellen Fällen Untersuchung auf Toxine und Schwermetalle.
---	--

ACE: Angiotensin konvertierendes Enzym

GM1: Gangliosid 1-Antikörper

IFT: Immunfluoreszenztest

TPHA: Treponema pallidum Hämagglutinationstest

Polyneuropathie. Tab. 5: Therapieprinzipien bei häufig auftretenden Polyneuropathie-Syndromen

Kausalorientierte Therapie	
Alkohol, Schwermetallexposition	Meiden ätiologisch relevanter Noxen.
Vitaminmangel	Vitaminsubstitution (B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , Folsäure).
Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz etc.	Behandlung der ursächlichen Stoffwechselstörung.
Vaskulitis/Kollagenose	Steroide, Azathioprin, Cyclophosphamid.
Paraneoplastisch	Behandlung der Neoplasie.
Infektion a. Borreliose b. Herpes zoster c. HIV-Infektion	a. Ceftriaxon 1×2 g/Tag über 2–3 Wochen. b. Aciclovir 3×10 mg/kgKG/Tag 2 Wochen c. Transkriptase- Proteasehemmer.
AIDP (GBS)	0,4 g/kgKG pro Tag IVIG über 5 Tage, alternativ oder bei Nichtansprechen Plasmapherese; intensivtherapeutische Maßnahmen.
CIDP	Akuttherapie: Steroide und Azathioprin alternativ: IVIG oder Plasmapherese. Langzeittherapie: Azathioprin und Steroide alternativ: IVIG oder Cyclosporin A (Reserve).
MMN	IVIG/Cyclophosphamid-Stoßtherapie, u. U. Kombination.

AIDP: Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie.

GBS: Guillain-Barré-Syndrom.

CIDP: Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie.

IVIG: Intravenöse Immunglobuline

MMN: Multifokale motorische Neuropathie.

nachzuweisen und genauer zu typisieren. Bei den isolierten Angiitiden des peripheren Nervensystems bestehen keine systemischen Entzündungszeichen. Die Diagnose basiert auf dem positiven Nachweis einer Vaskulitis der Vasa nervorum in der Nerv-Muskelbiopsie. Dabei muss stets eine primär peripher-neurale Manifestation einer systemischen „small-essel-Vaskulitis“ (z. B. Thrombangiitis obliterans) ausgeschlossen werden.

Bei Verdacht auf eine hereditäre Form einer Polyneuropathie (HMSN, HNPP etc.) kann die neurogenetische Untersuchung wesentlich zur Diagnosefindung beitragen.

Therapie

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Prinzipien der Therapie von häufigen Polyneuropathie-Syndromen. Zu unterscheiden ist dabei zwischen einer kausalorientierten, d. h. am jeweiligen Pathomechanismus ansetzenden Therapie und symptomatischen Verfahren, wie der Behandlung neuropathischer Schmerzen.

Neben der symptomatischen medikamentösen Therapie haben intensive krankengymnastische und physikalische Maßnahmen sowie orthopädische Hilfsmittel wie Peroneusschienen und orthopädisches Schuhwerk einen festen Platz innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes. Bei quälenden Parästhesien und Schmerzen sind kalte und warme Extremitätenwickel, Wechselgüsse und Wechselfußbäder wirksam. Bei nächtlichen Crampi helfen manchmal Wechselfußbäder vor dem Schlafengehen oder ein warmes Ganzkörperbad.

Bei hochgradigen Lähmungen müssen durch entsprechende prophylaktische Maßnahmen und optimale Lagerung Muskel- und Gelenkkontrakturen, Nervendruckläsionen und Dekubitalulzera vermieden werden.

Die therapeutische Wirkung von Alphasäure bei der diabetischen Polyneuropathie ist sehr umstritten und wissenschaftlich bisher nicht gesichert.

1. Therapie trophischer und autonomer Störungen

- Trophische Ulzera und Hautveränderungen:

Zur Therapie besonders des polyneuropathisch geschädigten diabetischen Fußes mit entsprechenden trophischen Störungen ist eine professionelle Haut- und Fußpflege erforderlich. Zur Prophylaxe

von trophischen Ulzera sind neben lokal entlastenden Maßnahmen, z. B. durch entsprechendes Schuhwerk lokal bakterizide Maßnahmen (z. B. Antiseptika), sowie bei Sekundärinfektionen oral oder parenteral Antibiotika erforderlich. Trophische Ulzera erfordern meist eine langfristige sachkundige Behandlung.

Bei Hyper- oder Hypohidrosis ist einerseits der Einsatz von Anticholinergika, ggf. sogar von lokal appliziertem Botulinumtoxin oder andererseits ein Versuch mit Antiseptika und Cholinergika sinnvoll.

- Orthostatische Hypotonie:
Bei autonomen Kreislaufregulationsstörungen mit Blutdruckabfall bei orthostatischer Belastung können neben vermehrter Flüssigkeits- und/oder Salzzufuhr Stützstrumpfhosen sinnvoll sein. Gegebenenfalls werden auch oral Nebennierenrindensteroid (z. B. Fludrocortison 0,1 mg) oder Midodrin (2,5–5 mg alle 2–3 h, Höchstdosis 40 mg/Tag) eingesetzt.
- Kardiale Rhythmusstörungen:
Bei respiratorischer Frequenzstarre als Ausdruck der autonomen Neuropathie oder sonstigen kardialen Rhythmusstörungen, z. B. Leitungsstörungen im Rahmen der AIDP, kann ggf. sogar ein Herzschrittmacher erforderlich sein. Die Gabe von Antiarrhythmika sollte allenfalls in Abstimmung mit dem Kardiologen erfolgen.
- Erektile Dysfunktion:
Bei erektiler Impotenz sollten immer medikamentöse Nebenwirkungen (z. B. bei Antihypertonika, Tranquilizer, Antidepressiva) als Mitursache ausgeschlossen werden. Medikamentös kommen die SKAT-Methode mit intrakavernöser Injektion von Prostaglandin oder die Gabe von Sildenafil in Betracht. Weitere therapeutische Optionen sind Penisprothesen und die Vakuum-Methode.
- Gastroparese, Enteropathie und Obstipation:
Bei Gastroparese gibt man Domperidon (3×10 mg/Tag oral), Metoclopramid (3×10 mg/Tag oral) jeweils ca. 20 Minuten vor dem Essen. Bei Enteropathie erfolgt eine ggf. alternierende Behandlung mit Breitbandantibiotika und Kortikosteroid-

den über jeweils 5–7 Tage. Bei Obstipation ist die vermehrte orale Aufnahme von Ballaststoffen wirksam.

- Blasenstörungen:
Anfangs erfolgt eine regelmäßige Katheterisierung unter Antibiotikaschutz. Ein Versuch mit Carbachol (2–4 x 2 mg/Tag oral) ist manchmal erfolgreich.

2. Schmerztherapie

Schmerzen sind im Rahmen der verschiedenen Polyneuropathiesyndrome häufig ein Leitsymptom. Eine adäquate Schmerztherapie ist daher für den Patienten sehr relevant. Die Grundprinzipien der medikamentösen Schmerztherapie bei Polyneuropathien zeigt Tab. 6. Bei epikritischen, d. h. hellen stechenden und gut lokalisierbaren Schmerzen ist das Antiepileptikum Carbamazepin das am häufigsten angewendete Medikament. Es wirkt membranstabilisierend und hemmt die Ausbreitung ektopter Impulse in geschädigten Nervenfasern. Es sollte wegen möglicher Nebenwirkungen (Schwindel, Gangunsicherheit, Müdigkeit etc.) einschleichend dosiert werden. Da es zu Veränderungen des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion kommen kann, sollten die entsprechenden Parameter regelmäßig und anfangs engmaschig (wöchentlich) kontrolliert werden. Bei dumpfen brennenden und ausstrahlenden Schmerzen werden, gegebenenfalls auch in Kombination mit Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin etc.) eingesetzt. Thymoleptika besitzen eine zentrale schmerzmodulierende Wirkung möglicherweise über eine Aktivierung deszendierender antinozizeptiver monoaminerger (vorwiegend serotoninerger) Bahnsysteme. Sie sollten ebenfalls einschleichend gegeben werden. Eine Aussage über die Wirkung ist erst nach 2–3 Wochen möglich. Wegen anticholinergischer Nebenwirkungen sollten diese Präparate bei Prostatahypertrophie und Glaukom nicht oder nur in Abstimmung mit den entsprechenden Fachkollegen gegeben werden. Die kardiale Funktion sollte klinisch und mittels EKG überprüft werden, da es zu Rhythmusstörungen kommen kann. Bei zerebralen Abbauprozessen ist Vorsicht geboten, da Verwirrheitszustände und psychotische Entgleisungen auftreten können. Diphenylhydantoin (Phenytoin) blockiert das Auftreten von Spontanaktivität in experimentell er-

zeugten Neuromata in peripheren Nerven. Es hemmt weiterhin die Weiterleitung und posttetanische Potenzierung neuronaler Aktivität an Synapsen und blockiert frequenzabhängig Natriumströme an Zellmembranen. Es ist bei neuropathischen und neuralgiformen Schmerzen wirksam, zeigt aber im Vergleich zu Carbamazepin häufiger und z. T. auch irreversible Nebenwirkungen (z. B. Kleinhirnsymptome), sodass es bei neuropathischen Schmerzen als Mittel der 2. oder 3. Wahl eingesetzt wird. Erste Studienergebnisse weisen daraufhin, dass neue nicht bzw. weniger anticholinerg wirkende Substanzen wie Gabapentin, verschiedene Serotonin-Reuptake-Hemmer, Lidocain und Mexiletin bei neuropathischen Schmerzen ebenfalls wirksam sind. Neuroleptika sollten wegen der Gefahr von Spätdyskinesien nur als Ultima Ratio eingesetzt werden. Bei schweren und sonst therapierefraktären Schmerzen kommt auch die Applikation von Opioiden, z. B. als Fentanylpflaster zur Aufrechterhaltung konstanter Serumspiegel in Betracht. Der GABA_B-Agonist Baclofen hat neben den bekannten antispastischen Effekten über verschiedene Angriffspunkte im ZNS auch analgetische Wirkungen. Baclofen ist besonders bei neuralgiformen Schmerzen (z. B. postherpetische Neuralgie, Trigeminalneuralgie) wirksam. Alpha-2-adrenerge Agonisten wie der Blutdrucksenker Clonidin (0,15–maximal 0,45 mg/Tag) zeigen bei neuropathischen Schmerzen, z. B. bei nächtlichen Krämpfen in den Beinen bei Diabetes mellitus, oft eine positive Wirkung. Ein weiterer Ansatz ist die topische Applikation von Capsaicin-Creme. Capsaicin ist ein Alkaloid, welches zu einer Entleerung der Speicher von Substanz P in der Haut führt und die neurogene Plasmaextravasation und damit den Schmerz längerfristig vermindert. Bei umschriebenen Schmerzen, z. B. bei der postherpetischen Neuralgie ist es wirksam.

Literatur

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH (Hartung H-P, Poewe W, Reichmann H: Deutsche Ausgabe) (1999). Prinzipien der Neurologie. McGraw-Hill, Maidenhead, Frankfurt.

Polyneuropathie. Tab. 6: Grundprinzipien der medikamentösen Schmerztherapie bei Polyneuropathie-Syndromen

Medikament	Dosierung	Behandlung	Besonderheiten
Carbamazepin	600–1200 mg/Tag	Einschleichend oral	Auch Antiepileptikum; Enzyminduktion möglich.
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin: ca. 75 mg/Tag Clomipramin: bis ca. 100 mg/Tag	Einschleichend oral i. v. oder oral	Kontraindikationen: akuter Harnverhalt, paralytischer Ileus, schwere kardiale Überleitungsstörungen.
Gabapentin	3×200–3×600 mg/Tag (max. 2400 mg)	Einschleichend oral	Keine Interaktionen mit Carbamazepin und Phenytoin; Kontraindikation: Pankreatitis.
Mexiletin	3×100(-200) mg/Tag	Oral	Antiarrhythmikum (Rücksprache mit Kardiologen bei Herzerkrankung).
Phenytoin	ca. 300 mg/Tag (ggf. bis 500 mg)	Oral, vorübergehend i.v. via Perfusor möglich	Reservemittel; zahlreiche Nebenwirkungen.
Serotonin-Reuptake-Hemmer	z. B. Paroxetin-HCl: ca. 40 mg	Oral	Wirkungsspektrum muss durch weitere Studien erhärtet werden.
Chininsulfat	200 mg abends	Oral	Bei nächtlichen Krampi, z. B. im Bereich der Waden.
Baclofen	3×10 mg/Tag (selten 3×20 mg/Tag)	Oral	Auch Antispastikum (intrathekale Gabe möglich); Kontraindikation: zerebrale Anfallsleiden.
Clonidin	0,1 mg/Tag (bis max. 0,4 mg/Tag)	Oral	Antihypertonikum; Anwendung z. B. bei nächtlichen Krämpfen bei Diabetes.
Opioide	Bevorzugt Fentanylpflaster: 25–50 µg/h	Transkutan, ggf. andere Opioide oral	Ultima Ratio; durch Pflaster gleichmäßige Wirkspiegel.



- Engelhardt A (1999). Polyneuropathien. In: Berlit P. (Hrsg.) Klinische Neurologie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York S. 409–433.
- Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds) (1993). Peripheral neuropathy, 3rd edn. Saunders, Philadelphia London.

Polyneuropathie, autonome

► Neuropathie, autonome

Polyneuropathie, alkoholische

► Alkohol/alkoholisch, Polyneuropathie

Polyneuropathie, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Synonyme

Chronische Polyradikuloneuritis, chronisches GBS (cGBS), steroid-responsive recurrent polyneuropathy

Definition

Chronisch entzündliche und über Monate bis Jahre progrediente, meist beinbetonte Erkrankung der peripheren Nerven mit Paresen, Dyästhesien und sensiblen Defiziten.

Einleitung

Die Symptome sind über mindestens 8 Wochen meist Monate bis Jahre progredient. Rein sensible oder motorische Symptome sind selten. Armbetonung und Hirnnervenausfälle können vorkommen. Es besteht eine Hypo- oder Areflexie.

Diagnostik

Die Muskeleigenreflexe sind meist bereits früh abgeschwächt oder fehlend.

Elektrophysiologisch finden sich verminderte Nervenleitgeschwindigkeiten und amplitudengeminderte motorische und sensible Nervenaktionspotentiale, z. T. auch Leitungsblöcke und eine abnorme Dispersion der motorischen Summenaktionspotentiale. Die distal motorischen Latenzen sind verlängert, die F-Wellen verzögert oder fehlend. Im EMG zeigen sich deutliche chronisch neurogene Veränderungen mit Umbau der motorischen Einheiten, vermindertem Willkürmuster und meist auch pathologischer frischer Spontanaktivität.

Im Liquor cerebrospinalis ergibt sich in 90% der Fälle eine meist deutliche Eiweißerhöhung (1500 mg/l) bei normaler bis diskret erhöhter Zellzahl (<10 Mpt/l).

Die Diagnose wird häufig durch eine Suralis-Nervenbiopsie im Rahmen des differenzialdiagnostischen Ausschlusses (z. B. Vaskulitis) gesichert.

Therapie gesichert

Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden, hochdosierten Immunglobulinen, Plasmapheresen und Azathioprin ist erwiesen. Die Behandlung muss dabei im Einzelfall festgelegt und individuell abgestimmt werden. Dabei ist zwischen einer Akut- und einer Langzeittherapie zu unterscheiden.

Bei der Akuttherapie kommen Kortikosteroide, hochdosierte Immunglobuline (5×0,4 g/kg Körpergewicht) oder Plasmapheresen (5 Austauschbehandlungen à 50 ml/kg Körpergewicht) zum Einsatz. Die verschiedenen Möglichkeiten der Akuttherapie haben in den meis-

ten Studien eine Ansprechwahrscheinlichkeit zwischen 60–80% gezeigt. Bei leichtgradigem Krankheitsbild werden Kortikosteroide (Prednison 1–1,5 mg/kg Körpergewicht für 4 Wochen) gegeben und dann allmählich reduziert (max. Reduktion 5 mg/2 Wo). Bei erneuter Zunahme der Symptome unter der Dosisreduktion sollte auf die nächsthöhere Dosierung zurückgekehrt und mindestens 4 Wochen verblieben werden, dann erneuter Versuch einer Dosisreduktion. Bei schweren Ausfällen mit drohendem Verlust der Gehfähigkeit werden eher die Plasmapheresetherapie oder Immunglobuline initial eingesetzt (Wiederholung der Zyklen alle 4–6 Wochen). Bei Therapieversagen einer der oben genannten Monotherapien Alternativen versuchen oder ggf. eine Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden anstreben.

Azathioprin (2–3 mg/kg Körpergewicht) wird zur Langzeittherapie unter Umständen auch in längerfristiger Kombination mit Kortikosteroiden (Dosisreduktion anstreben) eingesetzt. Azathioprin sollte über mindestens 2 Jahre gegeben werden, die klinische Wirkung setzt frühestens nach 6–8 Wochen ein, die Lymphozytenzahl im Blut muss dosisabhängig auf 800–1200/μl supprimiert werden. Nach Veränderungen der Leber- und Nierenwerte und des Blutbildes (Leukopenie) muss laborchemisch regelmäßig gefahndet werden. In schweren therapieresistenten und progredienten Fällen ist der Einsatz von Cyclosporin A (3–5 mg/kg Körpergewicht) zu erwägen.

Bei einer primären Therapie mit intravenösen Immunglobulinen kann der Übergang in eine Langzeittherapie durch Titration der Dosis erreicht werden.

empirisch

Bei fehlendem Ansprechen auf die anderen Therapieformen kommt Cyclophosphamid in Betracht. Zu Mycophenolatmofetil liegen noch keine ausreichenden Berichte oder Studien vor.

unwirksam

Interferon-beta scheint unwirksam zu sein.

Prognose

Ohne Therapie zeigt sich bei etwa 50% der Patienten ein rezidivierender oder monophasischer Verlauf z. T. mit Remission, 50% sind progredient. Bei entsprechend frühzeitig eingeleiteter immunsuppressiver Behandlung erholt

sich die Mehrzahl der Patienten zumindest partiell, progrediente schwere Ausfälle treten bei weniger als 10% der Patienten auf. Selten sind letale Verläufe.

Literatur

1. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. (1986) Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 314:461–465.
2. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. (1982) Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 11:136–141.
3. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, et al. (1999) Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 53:57–61.
4. Hartung HP, Reiners K, Toyka KV, Ollard JD (1994). Guillain-Barre syndrome and CIDP. In: Hohlfeld R, editor. *Immunology of Neuromuscular Disease*. Dordrecht: Kluwer pp.39–104.
5. Hodgkinson SJ, Pollard JD, McLeod JG (1990). Cyclosporin A in the treatment of chronic demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:327–330.
6. Hughes RA (2002). Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. *J Anat* 200(4):331–339.
7. Molenaar DSM, van Doorn PA, Vermeulen M (1997). Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:388–390.
8. Pollard JD (2002). Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol* 15(3):279–283.
9. Said G (2002). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 249:245–253.
10. van Doorn PA, Brand A, Stengers FP, et al. (1990) High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 40:209–212.
11. Van Doorn PA, Garssen MP (2002). Treatment of immune neuropathies. *Curr Opin Neurol* 15 (5):623–631.

Polyneuropathie, diabetische

Definition

Der Diabetes mellitus ist mit 30% die häufigste Ursache einer Polyneuropathie. Bei bis zu 50% aller Diabetiker entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Neuropathie, bei der sensible, motorische und besonders auch autonome Fa-

sern geschädigt werden. Die postulierten Pathomechanismen der diabetischen Neuropathie sind vielfältig. Hauptursache ist die Hyperglykämie mit Proteinglykosilierung, Aktivitätssteigerung der Aldosereduktase mit Sorbitolanhäufung und Verminderung von Myoinositol, außerdem der vermehrte oxidative Stress durch vermehrte Peroxide und freie Radikale. Aber auch die Makro- und Mikroangiopathie, in einzelnen Fällen sogar eine Vasculitis, spielen pathogenetisch eine große Rolle.

Einleitung

Häufigste Manifestationsform (50–70%) der diabetischen Neuropathie ist die distal-symmetrisch sensible Polyneuropathie mit schleichen dem Beginn. Im Vordergrund stehen brennende Missempfindungen, Hitze- und Kältegefühl („small fibre neuropathy“). Sind eher die großen, markhaltigen Fasern betroffen, so resultieren Parästhesien, Schwellungs- und Druckgefühle. Häufig entsteht auch eine sensible Ataxie (► **Pseudotabes**). Durch den Verlust der Schmerzempfindung können Verletzungen unerkannt bleiben (► **Ulkus, diabetische Polyneuropathie**). Die Beteiligung der autonomen Fasern (► **Polyneuropathie, diabetische [autonome diabetische]**) führt an den Extremitäten zu trophischen Störungen der Haut, der Knochen und Schweißsekretionsstörungen.

Zweithäufigste Form (20–25%) ist die asymmetrische Neuropathie, die vermutlich durch einen diabetesgetriggerten entzündlichen bzw. vaskulären Prozess entsteht. Hierfür spricht der rasche Beginn, oft schon in einem Frühstadium des Diabetes, und die meist spontane Rückbildung der Symptome innerhalb von 4–6 Wochen. Zu dieser Neuropathieform gehören die isolierten Hirnnervenausfälle (meist N. oculomotorius, abducens oder facialis). Ihnen gehen meist Schmerzen im betroffenen Gebiet voran. Weitere Manifestationsform ist die diabetische Radikulopathie mit gürtelförmigen Schmerzen (► **Radikulopathie, diabetische**) und schließlich die diabetische Amyotrophie. Hierbei handelt es sich um eine meist einseitige Läsion des Plexus lumbalis und/oder sacralis (diabetische Plexopathie, diabetische lumbosakrale Polyradikuloneuropathie), oft auch mit Beteiligung der Wurzeln, mit initial im Vordergrund stehenden, heftigsten Schmerzen lumbal und am Oberschenkel, die von Paresen der Becken- und Oberschenkelmuskeln gefolgt wer-

den. Dabei besteht oft zusätzlich ein erheblicher Gewichtsverlust und eine symmetrische Polyneuropathie.

Dritte Form der diabetischen Neuropathie (5–20%) ist die symmetrische motorische Neuropathie mit meist distal lokalisierten, symmetrischen motorischen Defiziten. Selten wird auch einmal eine symmetrische, schmerzlose Lähmung von Becken- und Oberschenkelmuskeln gesehen, bei der die Abgrenzung von anderen Erkrankungen, z. B. der ► **CIDP**, problematisch ist.

Diagnostik

Bei allen Diabetikern sollte routinemäßig ein Neuropathie-Screening (Achillessehnenreflexe, Vibrationsempfinden) erfolgen. Die Diagnose-sicherung einer Neuropathie stützt sich auf Klinik und Elektrophysiologie. Ein langjährig manifester Diabetes, evtl. mit noch anderen Organmanifestationen und eine klassische Polyneuropathieform sprechen für eine diabetische Genese. Atypische Neuropathien oder eine sehr kurze Dauer des Diabetes, eine gute Einstellung oder eine fehlende Mikroangiopathie an Niere und Retina sprechen eher gegen eine diabetische Genese und sollten eine ausführlichere Abklärung nach sich ziehen. Umstritten ist, ob bereits bei einer ausschließlich vorliegenden pathologischen Glukosetoleranz eine diabetische Neuropathie entstehen kann.

Therapie gesichert

Wichtigste Therapie jeder diabetischen Neuropathie ist die optimale Blutzuckereinstellung. Dabei sollte eine nahezu normoglykämische Stoffwechsellage angestrebt werden. Hierzu muss – falls noch nicht durchgeführt – meistens auf Insulin oder auf eine intensiviertere Insulin-Therapie umgestellt werden. In Studien konnte signifikant gezeigt werden, dass es auch nach längerer Diabetes-Dauer zu einer Besserung der Beschwerden kommt. Außerdem sollten weitere für das periphere Nervensystem schädliche Substanzen wie Alkohol gemieden oder reduziert werden [2].

Im Vordergrund der Behandlung steht die symptomatische Schmerztherapie. Mittel der ersten Wahl sind hier wieder die trizyklischen Antidepressiva (siehe ► **Polyneuropathie**), bei mehr einschließenden Schmerzen auch das Carbamazepin (siehe ► **Polyneuropathie**). Alterna-

tiv kommt das Mexiletin in Betracht (Beginn mit 3×100 mg/die, bis maximal 700 mg steigern), welches aber für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen ist. Gute Erfolge sind beim Gabapentin zu verzeichnen (300 mg initial, max. 2400 – 3000 mg/die p.o.) [2].

Die Anwendung von topisch wirksamer Capsaicin-Creme (0,075% 4×täglich) wird oft vom Patienten wegen Reizerscheinungen und brennender Schmerzen der Haut nicht toleriert. Besonderer Wert muss wegen der Gefahr des diabetischen Fußes auf die tägliche Fußinspektion und -pflege gelegt werden (siehe ► **Ulkus, diabetische Neuropathie**).

Kontrollierte Physiotherapie ist gerade bei höhergradigen motorischen Defiziten, wie bei der diabetischen Amyotrophie, von entscheidender Bedeutung.

empirisch

Umstritten ist die Therapie mit Thioctsäure. Die Studienlage hierzu ist nicht einheitlich. Wenn das Präparat gegeben wird, sollte es hochdosiert i.v. (600 mg/die über 2 – 3 Wochen) verabreicht werden.

Bei der schmerzhaften diabetischen lumbosakralen Polyradikuloneuropathie können bei starken anhaltenden Schmerzen Cortison oder hochdosierte, intravenöse Immunglobuline eingesetzt werden, wobei aber die gerade bei Diabetikern erheblichen Nebenwirkungen abgewogen werden müssen.

Bei der bilateralen, symmetrischen, schmerzlosen motorischen Neuropathie wird eine autoimmune Genese postuliert und Therapieverfahren wie bei der CIDP mit Erfolg eingesetzt (Kortikoide, Plasmapherese, Immunglobuline) [1].

unwirksam/obsolet

Verschiedenste mehr oder weniger kausale Therapieansätze wurden versucht, die jedoch ohne signifikanten Erfolg in Studien waren. Hierzu gehören größere Studien mit Aldose-Reduktase-Hemmern, die lediglich einen Effekt auf die Nervenleitgeschwindigkeit und die Biopsie, nicht aber auf die Klinik zeigten. Ähnliches gilt für eine Phase-III-Studie mit NGF (nerve growth factor), die keine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik zeigte. Möglicherweise sind hier aber die Studienparameter ungünstig gewählt und die Studie zu kurz angelegt gewesen.

Nachsorge

Die optimale Blutzucker-Einstellung sollte regelmäßig an den HbA1-Spiegeln kontrolliert werden.

Literatur

1. Amato AA, Barohn RJ (2001) Diabetic Lumbosacral Polyradiculoneuropathies. *Current Treatment Options Neurology* 3: 139 – 146
2. Zochodne DW (2000) Diabetic Neuropathies. *Current Treatment Options Neurology* 2: 23 – 29

Polyneuropathie, diabetische autonome

Definition

Im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie besteht typischerweise auch eine Schädigung des autonomen peripheren Nervensystems (► **Polyneuropathie, diabetische** und ► **Neuropathie, autonome**). Hierdurch kommt es zu peripheren und viszeralen autonomen Störungen (► **Neuropathie, autonome**).

Einleitung

Die Symptome der diabetischen autonomen Neuropathie beinhalten bei den peripheren autonomen Störungen Pupillenstörungen, neurotrophische Störungen der Haut wie Ödem, schmerzlose Ulzera (► **Ulkus, diabetische Polyneuropathie**) und des Skelettes (Osteoarthropathie), eine Sudomotorienstörung (trockene Haut), Haar- und Nagelwachstumsstörungen und Störungen der Vasoregulation (orthostatische Dysregulation). Viszerale autonome Störungen umfassen kardiale Störungen (Frequenzstarre, Ruhetachykardie, schmerzloser Herzinfarkt), gastrointestinale Störungen (Ösophagitis, Gastroparese, Obstipation, Diarrhoen, Cholezystomegalie), Blasenstörungen (Blasentonie mit Harnretention) und Potenzstörungen (Erektionsstörungen, retrograde Ejakulationen). Aufgrund der Wahrnehmungsstörungen für Frühsymptome einer Hypoglykämie (Schwitzen, Zittern, Tachykardien) kommt es zu einer erhöhten Gefahr eines hypoglykämischen Komats.

Im Rahmen der diabetischen Neuropathie beinhaltet die autonome Neuropathie die gefährlichsten Symptome. Das Vorliegen bzw. Ausmass einer autonomen Neuropathie korreliert mit der Lebenserwartung des Diabetikers.

Beim Nachweis einer autonomen Beteiligung liegt eine deutlich ungünstigere Prognose vor.

Diagnostik

Die Diagnostik einer autonomen Neuropathie beinhaltet verschiedene elektrophysiologische Methoden (Herzfrequenzanalyse, sympathischer Hautreflex) aber auch die Kipptischuntersuchung, das MIBG-Spect zur Beurteilung der kardialen sympathischen Innervation, den Ninyhydrin- oder Jod-Stärke-Schweißtest sowie den quantitativen Sudomotorien-Axon-Reflex-Test (QSART) [1].

Therapie

Die Therapie der autonomen Neuropathie besteht wie die der diabetischen Neuropathie allgemein primär in einer Optimierung der Diabeseinstellung (► **Polyneuropathie, diabetische**). Symptomatisch kann bei starker Orthostase-reaktion mit vermehrter NaCl- und Flüssigkeitszufuhr, mit Stützstrümpfen, Gabe von Fludrocortison oder einem α -Agonisten (Midodrin, initial 2,5 mg, später maximal 30 mg auf 3–4 Tagesdosen verteilt) behandelt werden [2]. Gastrointestinale Störungen können z. B. mit Metoclopramid oder Domperidon behandelt werden. Zur Therapie des diabetischen Fußes, ► **Ulkus, diabetische Polyneuropathie**.

Literatur

1. Low PA, McLeod JG (1993) The autonomic neuropathies. In: Low PA (ed.): *Clinical Autonomic Disorders. Evaluation and Management*. Little, Brown & Comp., Boston, Toronto, London, 395–421.
2. Zochodne DW (2000) Diabetic Neuropathies. *Current Treatment Options Neurology* 2: 23–29.

Polyneuropathie, endokrine

Definition

Zu den endokrin bedingten Polyneuropathien gehören die ► **diabetische Polyneuropathie**, die ► **hypophysäre Polyneuropathie** (z. B. Akromegalie) und die ► **hypothyreote Polyneuropathie**.

Polyneuropathie, entzündliche

Synonyme

Inflammatorische (Poly-)Neuropathien, immunvermittelte (Poly-) Neuropathien

Definition

Entzündliche Erkrankungen der peripheren Nerven selber (Neuritis) oder der sie versorgenden Gefäße (Vaskulitis), die entweder immunvermittelt oder direkt erregerbedingt ist.

Zu den Neuritiden gehören: Guillain-Barré-Syndrom (GBS = akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie = AIDP), chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), multifokale motorische Neuropathie (MMN). Vaskulitiden: Systemisch (Kollagenosen, paraneoplastisch etc.) oder isoliert das periphere Nervensystem betreffend.

Zu den erregerbedingten Neuropathien gehören: Polyneuropathie bei Borreliose, Zoster, HIV und Zytomegalie, Diphtherie, Tetanus, Botulismus und Lepra.

Einleitung

Entsprechend der entzündlichen Genese ist das klinische Verteilungsmuster oft asymmetrisch (entsprechend einer Mononeuritis multiplex oder einer Schwerpunktpolyneuropathie), kann aber auch distal oder proximal betont symmetrisch auftreten. Demyelinisierende und/oder axonale Formen kommen vor.

Diagnostik

Sie richtet sich nach der zu erwartenden Grunderkrankung. Beinhaltet Labor (insbesondere Autoantikörper, Entzündungsparameter), Liquordiagnostik, Elektrophysiologie (insbesondere NLG zur Zuordnung axonal/demyelinisierend), ggf. kombinierte Nerv-/Muskelbiopsie.

Therapie gesichert

Entsprechend der diagnostizierten Grunderkrankung (► GBS; ► CIDP; ► MMN; ► Polyneuropathie, ischämische/vaskulitische; ► Borreliose; etc.). Grundsätzlich bei immunvermittelten Neuropathien immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie [1], bei erregerbedingten Neuropathieformen entsprechende Antibiose oder ggf. Virustatika. Bei persistierenden Schmerzsymptomen auch symptoma-

tische Schmerztherapie, insbesondere Antidepressiva oder Antiepileptika (Carbamazepin, Gabapentin).

Literatur

1. Hartung HP, van der Meché FGA, Pollard JD (1998) Guillain-Barré syndrome, CIDP and other chronic immune-mediated neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 11: 497–513.

Polyneuropathie, entzündliche (HIV/Zytomegalie)

Definition

In allen Stadien einer HIV-Infektion kommen Polyneuropathien vor. Während es in Frühstadien eher demyelinisierende Polyneuropathien sind (akutes Guillain-Barré-Syndrom häufig bei Primärinfektion oder Serokonversion, aber auch chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), treten in Spätstadien am ehesten distal-symmetrische Polyneuropathien auf, die in eine schmerzlose und eine schmerzhafte Form (distal axonal sensory painful neuropathy) unterteilt werden [2]. Schließlich kann im Rahmen einer HIV-Infektion eine vaskulitische, eine autonome oder eine medikamentös-toxische Neuropathie durch Nukleosidanaloga auftreten [2].

Bei AIDS-Patienten kann sich durch eine Zytomegalievirus-Infektion (CMV) eine Entzündung der Cauda equina entwickeln. Seltener kommt es zu einer Mononeuritis-multiplex-Symptomatik, entweder autoimmun oder CMV-bedingt.

Schließlich gibt es noch die diffuse lymphozytäre Infiltration des Nervensystems durch CD8-positive T-Zellen.

Einleitung

Die klinische Symptomatik der akut- und chronisch-inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathien entspricht der der idiopathischen Formen. Neben der typischen Liquoreiweiß-Erhöhung findet sich bei den AIDS-assoziierten Neuropathien aber eine deutliche Pleozytose bis hin zu 1000 Zellen pro μl . Bei den Neuropathien der Spätstadien können die Schmerzen dominieren. Die CMV-assoziierte lumbosakrale Polyradikulopathie führt nach anfänglicher Lumbago, radikulären oder perianalen Schmerzen zu einer innerhalb weniger Wo-

chen auftretenden schlaffen Paraparese mit Blasenstörungen und sockenförmigen oder perianalen Sensibilitätsstörungen [1]. Sie tritt meist in Stadien ausgeprägter Immunsuppression auf. Liquorzytologisch findet sich auch hier eine deutliche Pleozytose.

Diagnostik

Diagnostisch entscheidend sind HIV- und Zytomegalie-Serologien sowie die Ergebnisse der Liquorpunktion, gegebenenfalls auch eine Nervenbiopsie.

Therapie

Symptomatisches ▶ **Guillain-Barré-Strohl-Syndrom (GBS)** und symptomatische ▶ **CIDP (chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)** bei HIV-Infektion werden wie die idiopathischen Formen mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen oder ▶ **Plasmapherese** behandelt. Die Therapie der im Spätstadium auftretenden Neuropathien ist symptomatisch (schmerzdistanzierende Maßnahmen mit Antidepressiva oder Antikonvulsiva). Zusätzlich wird eine antiretrovirale Therapie nach aktuellen Maßgaben durchgeführt. Bei toxischen Neuropathien sollte wenn möglich die antiretrovirale Therapie reduziert oder umgestellt werden. Liegt eine Polyneuro- oder Radikulopathie bei CMV-Infektion vor, so wird möglichst frühzeitig mit Ganciclovir oder Foscarnet behandelt (Ganciclovir 2×5 mg/kgKG/die langsam i. v. für 3 Wochen, alternativ Foscarnet 3×60 mg/kgKG/die langsam i. v. für 3 Wochen) [1]. Die hochaktive antiretrovirale Therapie ist wichtigstes Instrumentarium, um die Immunkompetenz zu stärken und CMV-Infektionen zu reduzieren. Eine Mononeuritis-multiplex-Symptomatik ist in den Frühstadien einer HIV-Infektion meist selbst limitierend und spontan rückläufig und wird in den Spätstadien je nach Ätiologie immunmodulatorisch oder bei CMV-Infektion auch mit Ganciclovir bzw. Foscarnet behandelt. Die diffuse infiltrative Lymphozytose wird antiretroviral und mit Steroiden behandelt.

Prognose

Die Prognose der Radikulo-, Neuropathien bei CMV-Infektion ist abhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginnes. Die Behandlung sollte möglichst früh angesetzt werden, um persistierende Wurzelnekrosen zu vermeiden.

Literatur

1. Anders HJ, Goebel FD (1999) Neurological manifestations of cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS* 10: 151–159.
2. Wulff EA, Wang AK, Simpson DM (2000) HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs* 59: 1251–1260.

Polyneuropathie, familiäre Amyloidpolyneuropathie (FAP)

▶ FAP (familiäre Amyloidpolyneuropathie)

Polyneuropathie, hereditäre

Definition

Erbliche Polyneuropathien, zu denen die HMSN, die HNPP, die HSAN, die Polyneuropathien bei erblicher Amyloidose und Porphyrie sowie Polyneuropathien bei Lipidspeicherkrankheiten gehören. Polyneuropathien können auch im Rahmen zahlreicher anderer erblicher neurologischer Syndrome auftreten, wie z. B. bei den Heredo-Ataxien.

Siehe unter ▶ **Neuropathie, hereditäre motorische und sensible (HMSN)**, ▶ **Neuropathie, hereditäre mit Neigung zu Druckpareesen (HNPP, tomakulöse Neuropathie)**, ▶ **Neuropathie, hereditäre sensible und autonome (HSAN)**, ▶ **Polyneuropathie, familiäre Amyloidneuropathie (FAP)**, ▶ **Refsum-Erkrankung**.

Polyneuropathie, hypophysäre

Definition

Polyneuropathie, die durch einen hypophysären, hormonproduzierenden Tumor bedingt ist. In der Regel liegt ein Wachstumshormon-(HGH-) produzierender Tumor zugrunde.

Einleitung

Die vermehrte Sekretion von HGH führt zur ▶ **Akromegalie** mit Vergrößerung und Vergrößerung der Akren, in deren Rahmen häufig ein ▶ **Karpaltunnelsyndrom** auftritt. Außerdem kann es zu distal-symmetrischen, sensiblen Po-

lyneuropathien, vorwiegend mit Paraesthesien, kommen [1].

Diagnostik

Zur Tumordiagnostik, ► **Akromegalie** und Hypophysentumoren. Die Diagnosesicherung des ► **Karpaltunnelsyndroms** und der Polyneuropathie erfolgt elektrophysiologisch.

Therapie gesichert

Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung (► **Akromegalie**) ist wichtigstes Therapieprinzip. Bei therapieresistentem ► **Karpaltunnelsyndrom** kann eine operative Spaltung des Ligaments erfolgen. Symptomatisch können gegebenenfalls trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva oder lokal Capsaicin-Creme verabreicht werden.

Literatur

1. Perkins AT, Morgenlander JC (1997) Endocrinologic causes of peripheral neuropathy. Pins and needles in a stocking-and-glove pattern and other symptoms. Postgrad Med 102: 81–82, 90–92, 102–106.

Polyneuropathie, hypothyreote

Synonyme

Polyneuropathie bei Myxödem

Definition

Vorwiegend axonale, aber auch segmental demyelinisierende Polyneuropathie, die bei etwa 25% der Patienten mit einer Hypothyreose auftritt [1]. Neben der distal-symmetrischen Neuropathie findet sich als Folge des Myxödems häufig auch ein ► **Karpaltunnelsyndrom**. Bei ca. 80% der Myxödem-Patienten liegt außerdem eine Mononeuropathie des VIII. Hirnnerven vor.

Einleitung

Die klinische Symptomatik zeigt vorwiegend sensible, distal-symmetrische Defizite. Typisch ist ein verzögerter Reflexablauf beim Prüfen des Achillessehnenreflexes („pseudomyotoner Reflexablauf“), der aber auf die auch klinisch meist im Vordergrund stehende hypothyreote ► **Myopathie** zurück zuführen ist. Zusätzlich bestehen oft Schmerzen und Paraesthesien im

Bereich der ersten 3 Finger (► **Karpaltunnelsyndrom**). Die Läsion des VIII. Hirnnerven führt zu einer sensorischen Hörstörung.

Diagnostik

Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (erhöhtes TSH basal). Normaler Wert schließt thyreogene Hypothyreose aus. Sekundäre oder tertiäre Hypothyreosen werden über zusätzliche Bestimmung von fT4 diagnostiziert. Im Liquor finden sich erhebliche Eiweißerhöhungen.

Therapie gesichert

Die kausale Therapie erfolgt durch die Substitution von Schilddrüsenhormonen (Thyroxin), die möglichst frühzeitig erfolgen sollte.

Prognose

Die Prognose ist um so besser, je früher die Diagnose gestellt wurde.

Literatur

1. Neundörfer B (1987) Polyneuritiden und Polyneuropathien. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

Polyneuropathie, ischämische/vaskulitische

Definition

Obwohl periphere Nerven als relativ resistent gegenüber Ischämien gelten, werden bei Vaskulitiden häufig polyneuropathische Syndrome gesehen. Bei Ischämien durch arteriosklerotische Gefäßveränderungen sind Polyneuropathien aber selten. In der Biopsie entsprechen der vaskulitischen Nervenschädigung sektorförmige Nerveninfarkte mit hochgradigem Faserverlust.

Einleitung

Klinisch entspricht den sektorförmigen Nerveninfarkten typischerweise die Mononeuritis multiplex oder auch eine Schwerpunktneuropathie mit asymmetrischen Paresen und Sensibilitätsstörungen. Der Verlauf ist meist subakut, schubförmig. Häufig bestehen auch Hirnnervenausfälle. Neben den sensomotorischen Defiziten bestehen in aller Regel Schmerzen, die meist

gut und schnell auf die Therapie ansprechen und daher als Verlaufsparemeter zur Beurteilung der Therapie dienen können. In bis zu einem Viertel aller Fälle finden sich aber auch distal-symmetrische Polyneuropathien. Oft finden sich Allgemeinsymptome mit Fieber, Gewichtsverlust und allgemeinem Krankheitsgefühl sowie Zeichen anderer Organbeteiligungen (Niere, Haut, Darm, Lunge, Muskel, Leber).

Diagnostik

Die Häufigkeit einer Polyneuropathie als Organmanifestation ist bei unterschiedlichen Ätiologien einer Vaskulitis verschieden.

Sehr häufig werden sie bei den primären Vaskulitiden, dem Churg-Strauss-Syndrom (allergische Granulomatose mit generalisierter Vaskulitis, Asthma bronchiale und Eosinophilie, bei ca. 60–75% asymmetrische sensomotorische PNP), der Panarteriitis nodosa (nekrotisierende Vaskulitis mit bei 50–75% meist motorisch betonter, schmerzhafter, asymmetrischer PNP) und der Wegener Granulomatose (bei 25–40% PNP) gesehen.

Außerdem treten Neuropathien bei sekundären Vaskulitiden wie dem systemischen Lupus erythematoses, der rheumatoiden Arthritis, der Sarkoidose, dem Sjögren-Syndrom, der Sklerodermie und der Dermatomyositis auf, hier allerdings seltener als bei den primären Formen [1]. Zu den sekundären Vaskulitiden gehören außerdem die paraneoplastischen, infektiösbedingten, medikamentös oder durch Fremdeiweißgabe ausgelösten Vaskulitiden und die Kryoglobulinämien (häufig bei Hepatitis-C-Infektionen).

Schließlich ist die isolierte Vaskulitis des peripheren Nervensystems von Bedeutung, bei der keine anderen Organe am Krankheitsbild beteiligt sind. Sind hier wie oft beschrieben auch die Laborparameter normal, so kann die Diagnose-sicherung ausschließlich über eine Nerv-, Muskelbiopsie erfolgen. Diese sollte unbedingt vor Therapiebeginn durchgeführt werden.

Auch bei den anderen Vaskulitiden ist bei unsicherer Diagnose vor Einleiten einer immunsuppressiven Therapie eine Nerv-, Muskelbiopsie erforderlich [1]. Im übrigen gehören zur Diagnostik die Bestimmung von Blutsenkung, CRP, Autoantikörpern, Komplement, Kryoglobulinen und die Organdiagnostik anderer betroffener Organe. Eventuell muss eine Liquor-

diagnostik erfolgen. Elektrophysiologisch findet sich vorwiegend eine axonale Schädigung.

Therapie

Ist eine Vaskulitis medikamentös oder infektiös bedingt, so kann das Weglassen der Noxe oder die suffiziente antibiotische Therapie der Infektion (z. B. Borreliose) ausreichend sein. Bei den anderen Formen ist eine Behandlung mit Kortison und evtl. zusätzlich eine immunsuppressive Therapie erforderlich.

Die isolierte Vaskulitis des peripheren Nervensystems wird zunächst mit Steroiden (initial 60 mg für etwa 2 Wochen, dann in absteigender Dosierung entsprechend der Klinik) behandelt. Reicht die Kortisontherapie nicht aus, so kann mit Azathioprin oder Cyclophosphamid kombiniert werden.

Bei systemischen Vaskulitiden wird in der Regel primär eine Kombination aus Steroiden und Cyclophosphamid oder Azathioprin angewandt. Sehr schwere Ausfälle können initial mit einer Kortison-Stoßtherapie behandelt werden (500–1000 mg/die i. v. über 3–5 Tage, dann 1,5 mg/kgKG/die oral). Die Kortisondosis sollte nur sehr langsam reduziert werden (in mehrwöchigen oder monatlichen Abständen und Schritten von 10–20 mg). Verlaufsparemeter wie Laborbefunde aber auch die klinische Symptomatik müssen dabei sehr engmaschig kontrolliert werden. Bester klinischer Parameter sind meist die Schmerzen.

Bei unzureichendem Ansprechen kommt zur Immunsuppression außerdem das Methotrexat in Frage. Einzelne positive Ergebnisse existieren zur Gabe hochdosierter intravenöser Immunglobuline.

Prognose

Die Prognose unbehandelter primärer systemischer Vaskulitiden (Panarteriitis nodosa, Churg-Strauss-Syndrom, Wegener Granulomatose) ist infaust, sodass eine suffiziente Therapie von entscheidender Bedeutung ist. Bei Beteiligung anderer Organsysteme ist die Prognose ungünstiger. Eine gute Prognose hat die Sarkoidose. Hier gibt es häufiger auch spontane Remissionen.

Literatur

1. Collins M, Kissel J, Mendell J (1998) Vasculitic neuropathies. In: Clinical neuroimmunology. Antel J, Birnbaum G, Hartung HP (editors), 316–339.

Polyneuropathie, Komapolyneuropathie („critical illness neuropathy“)

► „Critical illness neuropathy“, ► Koma, Polyneuropathie

Polyneuropathie, metabolische

Definition

Metabolische Neuropathien werden durch bestimmte Stoffwechselstörungen ausgelöst. Entsprechend des Pathomechanismus einer diffusen, metabolisch bedingten Schädigung der Nerven beginnt die Symptomatik in der Regel in distalen Extremitätenabschnitten, da hier die Transportstrecke von der Ganglienzelle zu den terminalen Nervenendigungen am längsten ist. Im weiteren Verlauf steigen die Ausfälle dann auf. Asymmetrische (► **Diabetes mellitus**) oder proximal betonte Läsionen (► **Porphyrie**) werden aber ebenfalls beobachtet.

Diagnostik

Zu den häufigsten metabolischen Neuropathien gehören die diabetische Polyneuropathie, die nephrogene (urämische) Neuropathie, die Polyneuropathien bei Vitaminmangelstörungen und die Polyneuropathie bei Porphyrie.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Die zugrunde liegende metabolische Störung muss beseitigt oder zumindest suffizient therapiert werden, ► **Polyneuropathie**.

Polyneuropathie, multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Synonyme

Multifokale motorische Neuropathie mit persistierendem Leitungsblock, früher auch: Lewis-Sumner-Syndrom

Definition

Motorische, immunvermittelte Neuropathie mit elektrophysiologischem Charakteristikum des persistierenden Leitungsblockes.

Einleitung

Klinische Symptomatik ist gekennzeichnet durch progrediente, asymmetrische, distal betonte, periphere motorische Defizite mit Betonung der oberen Extremitäten. Im sensiblen System finden sich allenfalls Paraesthesien. Keine Zeichen des 1. Motoneurons. Praktisch nie bulbäre Symptome.

Diagnostik

Diagnosesicherung beruht ausschließlich auf elektrophysiologischem Nachweis eines umschriebenen, oft langfristig in gleicher Lokalisation persistierenden Leitungsblockes [2]. Weitere Demyelinisierungszeichen nur gering ausgeprägt oder fehlend. GM1-Antikörper nur bei 40–60% der Patienten positiv, diagnostisch hilfreich nur bei sehr hohen Titerstufen. Übrige Laborparameter und Liquor unauffällig.

Therapie gesichert

Sicher wirksam sind nur 2 Therapieformen: Hochdosierte intravenös verabreichte Immunglobuline (i. v. Ig) und Cyclophosphamid [2, 4]. I. v. Ig sind wegen geringer NW und raschem Wirkungseintritt Mittel der 1. Wahl, sie werden in einer Dosis von je 0,4 g/kgKG/Tag an 5 Tagen verabreicht. Bei Wirksamkeit Auffrischungszyklen (meist 0,4 g/kgKG an 1 Tag) nach 4 Wochen oder bei vorzeitiger Verschlechterung des Patienten auch eher. Therapieerfolg in verschiedenen Studien bei 80–100% der Patienten. Komplette Remissionen unter der Therapie sind möglich, häufiger aber inkomplette Remissionen (evtl. durch therapierefraktäre axonale Defizite bedingt). I. v. Ig zeigt auch langfristig gute Wirkung, möglicherweise jedoch auf Dauer nicht ausreichend immunsuppressiv. Bei fehlendem Therapieerfolg der Immunglobuline nach 2. Zyklus Absetzen; bei Remission Absetzversuch mit langsamer Dosisreduktion oder Verlängerung der Zyklusintervalle.

Mittel der 2. Wahl ist Cyclophosphamid. Dosierung 1–3 mg/kgKG/Tag oral oder 1 g/m² Körperoberfläche pro Monat i. v. Erhebliche NW bedenken, insbesondere erhöhtes Malignomrisiko besonders bei Lebenszeitdosis >75 g. Cyclophosphamid sollte nur nach vergeblichem Therapieversuch mit i. v. Ig eingesetzt werden oder in Kombination mit i. v. Ig zur Dosisersparung der Immunglobuline [3].

empirisch

Erste Therapieversuche wurden mit Beta-Interferonen bei wenigen Patienten durchgeführt. Hier liegen noch keine eindeutig positiven Ergebnisse vor [5].

unwirksam/obsolet

Unwirksam sind bei der MMN im Gegensatz zur CIDP Kortikoide und Plasmapherese. Sie führen bei manchen Patienten sogar zu Verschlechterungen [1]. Bei einzelnen Patienten mit Wirksamkeit dieser Verfahren handelt es sich möglicherweise um Übergangsformen zur CIDP.

Nachsorge

Engmaschige klinische und elektrophysiologische Kontrolle zur Beurteilung des Therapieerfolges, besonders bei Absetzversuchen.

Prognose

Ohne Therapie in der Regel langsame Progredienz. Unterschiedliche Schweregrade der Defizite kommen vor, oft besonders Feinmotorik betroffen (Hände). Vereinzelt beschriebene foudroyante Verläufe mit respiratorischer Insuffizienz sind diagnostisch möglicherweise nicht ganz eindeutig. Auch bei an sich gutartiger Erkrankung möglichst frühzeitiger Therapieversuch mit i. v. Ig, da möglicherweise besseres Ansprechen bei kürzerer Krankheitsdauer und günstiges Verhältnis von Nebenwirkungen zu Therapieerfolg.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Spezielle diätetische Maßnahmen sind nicht wirksam.

Literatur

1. Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, Simmons J, Wright I, Gregson N, Jacobs J (1994) Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 778–783.
2. Jaspert A, Claus D, Grehl H, Neundörfer B (1996) Multifocal motor neuropathy: clinical and electrophysiological findings. *J Neurol* 243: 684–692.
3. Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E (1997) Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 765–769.
4. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JHJ (1998) The long-term effect of intravenous immunoglo-

bulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain* 121: 421–428.

5. Van den Berg-Vos RM, van den Berg LH, Franssen H, Wokke JHJ, van Doorn PA, Martina ISJ (1999) Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon β -1A. *JPNs* 4: 206.

Polyneuropathie, nephrogene**Synonyme**

Urämische Polyneuropathie

Definition

Polyneuropathie, die als Folgeerkrankung einer chronischen Niereninsuffizienz auftritt.

Einleitung

Ca. 50–60% aller dialysepflichtigen Patienten leiden unter einer Polyneuropathie, die mit symmetrischen, sensiblen Defiziten beginnt, im Verlauf dann auch symmetrische Paresen zeigt. Häufig bestehen Wadenkrämpfe, Hyperästhesien, ein ► „burning-feet“-Syndrom und ein ► „restless-legs“-Syndrom, sowie eine Druckschmerzhaftigkeit der langen Nervenstämmen. Autonome Störungen kommen ebenfalls vor.

Diagnostik

Die dick bemarkten sensiblen Fasern sind früh betroffen. Ein klinisches Frühsymptom ist das herabgesetzte Vibrationsempfinden. Elektrophysiologisch steht die axonale Degeneration im Vordergrund (reduzierte Amplituden der Antwortpotentiale, normale oder nur leicht verzögerte NLGs).

Therapie

Der Einsatz einer regelmäßigen Dialysetherapie kann das Fortschreiten der Neuropathie verhindern, in der Regel aber nicht schon bestehende Symptome verbessern [1]. Die Therapie der Missempfindungen erfolgt symptomatisch (► „burning-feet“-Syndrom).

gesichert

Eine erfolgreiche Nierentransplantation führt fast immer zu einer Rückbildung der Neuropathie [3].

empirisch

Erste Therapieversuche wurden mit intravenö-

ser Methylcobalamin-Gabe (Vitamin B₁₂) durchgeführt, die einen fraglichen Erfolg zeigte [2].

Prognose

Ohne Therapie ist die Erkrankung langsam progredient. Bei frühzeitigem Einsatz einer Dialysetherapie kann das Auftreten einer Polyneuropathie verhindert oder zumindest erheblich verzögert werden. Bestehen beim Einsetzen der Dialyse schon Polyneuropathiesymptome, so kann die Progredienz der Erkrankung gestoppt werden [1, 3].

Literatur

1. Comi G, Corbo M (1998) Metabolic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 11: 523–529.
2. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T, Hattori T (1999) Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Intern Med* 38: 472–475.
3. Pirzada NA, Morgenlander JC (1997) Peripheral neuropathy in patients with chronic renal failure. A treatable source of discomfort and disability. *Postgrad Med* 102: 249–261.

Polyneuropathie, paraneoplastische

Definition

Paraneoplastische Polyneuropathien sind Erkrankungen des peripheren Nervensystems, die durch die Fernwirkung einer Tumorerkrankung und nicht durch direkte Tumorerkrankung sowie nicht medikamentös-toxisch bedingt sind. Bei einigen ihrer Verlaufsformen findet man Autoantikörper gegen das spezifische Nervengewebe. Andere mögliche Entstehungsmechanismen sind metabolische Störungen oder Toxinwirkungen. Die paraneoplastischen Polyneuropathien werden meist Wochen bis Monate vor Nachweis des Primärtumors manifest. Bei rechtzeitigem Nachweis des dann oft noch kleinen Primärtumors ergeben sich hieraus möglicherweise bessere Chancen der Tumorbehandlung.

Einleitung

Es existieren verschiedene Manifestationsformen der paraneoplastischen Polyneuropathie. Die subakute sensorische Neuronopathie

(Denny-Brown-Syndrom, Ganglionitis, ► **Neuronopathie, sensible**) manifestiert sich mit asymmetrischen Parästhesien, Schmerzen, häufig einer sensiblen Ataxie, radikulären Syndromen und auch autonomen Störungen. Typisch sind hier die positiven anti-Hu-Antikörper und die Assoziation mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom oder Tumoren des weiblichen Genitale. Weitere Formen sind die klassische distal-symmetrische, sensomotorische, axonale Polyneuropathie, die bei genauer Untersuchung bei mehr als 5% aller Malignom-Patienten nachgewiesen werden kann, und die subakute motorische, häufig demyelinisierende Polyneuropathie mit armbetonter, schmerzloser Schwäche, die häufig bei Lymphomen gefunden wird. Asymmetrische Polyneuropathien können auf dem Boden einer paraneoplastischen Vaskulitis auftreten. Autonome Polyneuropathien sind wiederum häufig antikörperassoziiert (anti-Hu- und anti-CV-Antikörper) und oft mit der Ganglionitis vergesellschaftet.

Diagnostik

Bei den beschriebenen Polyneuropathien muss differenzialdiagnostisch immer an ein zugrunde liegendes Tumorleiden gedacht werden, allerdings bei den verschiedenen Formen mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit. Bei der Ganglionitis muss intensiv nach einem entsprechenden Tumor gesucht werden, während bei der klassischen distal-symmetrischen Neuropathie andere Ursachen wesentlich wahrscheinlicher sind und eine Tumorsuche gezielt nach Ausschluss anderer Ursachen abhängig von weiteren richtungweisenden Befunden durchgeführt werden sollte. Eine Lumbalpunktion sollte bei V. a. paraneoplastische Polyneuropathie ebenso durchgeführt werden wie die gezielte Antikörper-Diagnostik. Bei Verdacht auf eine vaskulitische Neuropathie sollte eine Nervenbiopsie erfolgen. Bei allen beschriebenen Syndromen wird der Tumor aber oft erst nach intensiver wiederholter Suche gefunden.

Therapie

Primäre Therapie ist die adäquate Behandlung des zugrunde liegenden Tumorleidens nach onkologischen Gesichtspunkten. Solange kein Tumor histologisch gesichert ist, sollte auch keine Antitumor-Therapie erfolgen. Nur bei einem sehr kleinen Teil der Patienten ist aber nach Entfernen des Primärtumors ein Rückgang

der Polyneuropathie-Symptomatik zu verzeichnen. Eine zusätzliche immunsuppressive Therapie kommt in Frage. Über ihre Indikation ist individuell zu entscheiden, da zum einen die neurologischen Schäden bei Diagnosestellung häufig bereits irreversibel sind, zum anderen eine immunsuppressive Therapie negative Auswirkungen auf das zugrunde liegende Tumorerkrankungen haben kann.

Zur Therapie der Ganglionitis ► **Neuronopathie, sensible** [2].

empirisch

Mittel der 1. Wahl in der immunsuppressiven Therapie paraneoplastischer Neuropathien sind Kortikoide, weniger wegen guter Studienergebnisse als vielmehr wegen der Vertrautheit der meisten Neurologen mit diesem Präparat. Genaue Hinweise zur Dosierung gibt es nicht. Meist wird mit 60–80 mg/die p. o. Prednison begonnen, welches über 3–4 Wochen verabreicht werden sollte, bevor über den endgültigen Therapieeffekt entschieden wird [1]. Danach wird das Medikament entweder ausgeschlichen oder weitergegeben (z. B. jeden 2. Tag). Als Mittel der 2. oder 3. Wahl kommen Azathioprin, Cyclophosphamid (50–100 mg/die p. o. oder 500–1000 mg/m² Körperoberfläche i. v. alle 4–6 Wochen) oder Cyclosporin (initial 5 mg/kgKG/die p. o., Steigerung adaptiert an den Blutspiegel) in Frage, von denen das Azathioprin (2–3 mg/kgKG/die p. o.) am besten toleriert wird und am unkompliziertesten in der Anwendung ist [1]. Alle 3 Präparate können auch bei positivem Kortisoneffekt zum Kortisonsparen eingesetzt werden. Die üblichen Kontraindikationen der Präparate müssen beachtet werden.

In Einzelfällen werden auch neurologische Verbesserungen unter hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (0,4 g/kgKG/die i. v. über 5 Tage) berichtet.

Prognose

Die Prognose ist insgesamt schlecht. Die neurologischen Symptome sprechen nur schlecht oder gar nicht und wenn überhaupt nur vorübergehend auf die Therapie an. Die zugrunde liegenden Tumorerkrankungen sind meist fatal.

Literatur

1. Dropcho EJ (1999) Paraneoplastic Diseases of the Nervous System. *Curr Treat Options Neurol* 1: 417–427.

2. Oh SJ, Dropcho EJ, Claussen GC (1997) Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuronopathy responding to early aggressive immunotherapy: report of two cases and review of the literature. *Muscle Nerve* 20: 1576–1582.

Polyneuropathie, paraproteinämische

Synonyme

Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie

Definition

Polyneuropathien, die mit dem heterogenen Krankheitsbild der Paraproteinämien assoziiert sind. Monoklonale Proteine scheinen bei manchen dieser Erkrankungen eine Rolle für die Pathogenese der Polyneuropathie zu spielen, bei anderen ist die Beziehung zwischen Paraproteinämie und Polyneuropathie unklar. Die Paraproteinämie kann benigne, von ungeklärter Dignität sein (MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance; monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz), oder mit einer malignen Grunderkrankung assoziiert sein (Multiples Myelom, Waldenström-Erkrankung, osteosklerotisches Myelom, POEMS-Syndrom, Lymphome, Amyloidose, Kryoglobulinämien) [7]. Die Paraproteine können den Immunglobulinklassen IgM, IgG, IgA, IgD oder IgE angehören (meist IgM oder IgG). Bei manchen monoklonalen Gammopathien haben die Paraproteine Autoantikörper-Funktion (insbesondere Antikörper gegen myelinassoziertes Glykoprotein (MAG bei IgM-Neuropathien).

Einleitung

Bei Neuropathien ungeklärter Ätiologie findet sich in 10% der Fälle eine Paraproteinämie. Umgekehrt werden bei Patienten mit Paraproteinämien bei 29–71% [7] Polyneuropathien gefunden. Die klinische Symptomatik dieser Polyneuropathien ist heterogen und kann grundsätzlich demyelinisierend, axonal und gemischt sein. Häufig entspricht die klinische Symptomatik den Kriterien einer CIDP. Sie hängt zum einen von der zugrunde liegenden Erkrankung zum anderen aber auch von der Immunglobulin-Subklasse ab. Bei den MGUS-Gammopathien findet sich ein homoge-

nes Krankheitsbild bei der IgM-Neuropathie mit anti-MAG-Antikörpern: Hier liegt eine vorwiegend sensible, demyelinisierende, distal betonte Neuropathie vor. Neuropathien bei IgG- und IgA-Paraproteinämien vom MGUS-Typ sind heterogen, entsprechen aber häufig auch dem klinischen Bild einer CIDP.

Diagnostik

Hohe Blutsenkung, Blutbild (Anämie), Nachweis der Paraproteinämie mittels Serum-Elektrophorese und Immunelektrophorese. Weiterführende Diagnostik zur Klassifikation der Grunderkrankung (Blutbild, Knochenmarkspunktion oder -biopsie, Skelettröntgen), elektrophysiologische Diagnostik zur Klassifikation der Polyneuropathie (NLG, distal-motorische Latenzen, terminal motor latency-index zum Nachweis einer distal betonten Demyelinisierung bei Neuropathie mit anti-MAG-Antikörpern). Suche nach Anti-MAG und anderen Autoantikörpern (z. B. GM1).

Therapie

Die Therapie richtet sich zum einen nach Art und Dignität der Grunderkrankung, zum anderen zeigen die Polyneuropathien ein unterschiedliches Ansprechen auf verschiedene Therapieverfahren abhängig von der Immunglobulin-Subklasse. Es liegen nur wenige kontrollierte Studien vor, sodass sich Therapieempfehlungen meist auf kleine Fallstudien beziehen.

gesichert

Bei malignen Paraproteinämien mit Polyneuropathie (z. B. Waldenström-Erkrankung, POEMS-Syndrom) steht die Therapie der malignen Grunderkrankung (Radiatio, Chemotherapie) nach onkologischen Gesichtspunkten im Vordergrund.

Bei Paraproteinämien vom MGUS-Typ kommen verschiedene Therapieverfahren in Betracht. Entspricht die Polyneuropathiesymptomatik den Kriterien einer CIDP, so erfolgt die Therapie analog der CIDP-Behandlung [3]. Bei schwerer Polyneuropathiesymptomatik können aggressivere Therapieverfahren wie z. B. Chlorambucil oder Fludarabin angewandt werden, durch die die M-Protein-Konzentration um mindestens 50% gesenkt werden soll [3].

Therapieschema: Prednisolon (1 mg pro kgKg/Tag über 4 Wochen) in Kombination mit Chlorambucil (Leukeran 2 mg/Tag, nach 4 Wochen

1 mg/Tag, nach weiteren 4 Wochen 0,5 mg/Tag). Alternativ Leukeran-Stosstherapie oder Azathioprin (2–3 mg/kgKG/Tag) oder Cyclophosphamid (2 mg/kgKG/Tag) [1].

In einer randomisierten offenen Studie konnte auch mit einer Interferon- α -Therapie bei 8 von 10 Patienten mit IgM-MGUS eine Besserung erzielt werden. Interferon- α wurde dazu 3×wöchentlich in einer Dosis von 3 MU/m² s. c. über 6 Monate verabreicht [4].

empirisch

IgG- und IgA-Gammopathien sprechen auf die gleichen Therapieverfahren wie die idiopathische CIDP (Plasmapherese, Kortison, i. v. Ig) an. IgM-Paraproteinämien zeigen aber schlechtere Erfolge als die idiopathische CIDP: Die Plasmapherese ist bei Paraproteinämien vom IgG- oder IgA-Typ besser wirksam als beim IgM-Typ. In mehreren Studien wurde bei IgM-Gammopathien kein Nutzen einer Plasmapherese-Therapie gesehen [1]. Auch i. v. Ig zeigt nur bei wenigen Patienten mit IgM-Antikörpern einen Therapieerfolg.

Chlorambucil ergab bei einem Drittel der Patienten mit IgM-MGUS eine leichte Besserung der Polyneuropathie [5]. Cyclosporin A hat im Einzelfall eine Verbesserung bei IgG-Gammopathie ergeben. Erste Therapieerfolge einer autologen Knochenmarkstransplantation sind bei M. Waldenström mit anti-MAG-Antikörpern beschrieben [6]. Ein anderes vielversprechendes Therapieverfahren bei IgM-anti-MAG-Gammopathien ist die Gabe von Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper [7].

unwirksam/obsolet

Patienten mit IgM-Gammopathie mit anti-MAG-Antikörpern sprechen nicht auf Kortikosteroide an.

Nachsorge

Jährliche Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss einer malignen lymphatischen Erkrankung sollten erfolgen. Ausserdem muss unter Chemotherapie auf die Entwicklung einer Immunsuppression oder eines sekundären Malignoms geachtet werden.

Prognose

Die Prognose ist abhängig vom Malignitätsgrad der Grunderkrankung. Bei MGUS-Neuropa-

thien entwickeln etwa ein Drittel der Patienten mit IgM-Paraproteinämie im Verlauf ein lymphozytäres Malignom, bei IgG- und IgA-Neuropathien gibt es keine zuverlässigen Angaben. Liegt kein Malignom vor, so ist die Prognose abhängig vom Verlauf der Neuropathie. Axonale Neuropathien sprechen deutlich schlechter auf immunsuppressive Therapien an als demyelinisierende [7].

Literatur

1. Berlit P (1999) Klinische Neurologie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
2. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ et al (1991) Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 325: 1482–1486.
3. Latov N (2000) Prognosis of neuropathy with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 23: 150–152.
4. Mariette X, Chastang C, Clavelou P, Louboutin JP, Leger JM, Brouet JC (1997) A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 28–34.
5. Oksenhendler E, Chevret S, Leger JM, Louboutin LP, Bussel A, Brouet JC, (1995) Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM-gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 243–247.
6. Rudnicki SA, Harik SI, Dhodapkar M, Barlogie B, Eidelberg D (1998) Nervous system dysfunction in Waldenström's macroglobulinemia: response to treatment. *Neurology* 51: 1210–1213.
7. Simmons Z (1999) Paraproteinemia and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 12: 589–595.

Polyneuropathie, Sarkoidose

Synonyme

Polyneuropathie bei Morbus Besnier-Boeck-Schaumann, ► **Sarkoidose**

Definition

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Multi-systemerkrankung ungeklärter Ätiologie meist jüngerer Patienten, bevorzugt mit Beteiligung von Lunge, Lymphknoten, Milz, Leber und Haut, die in 5–6% aller Fälle mit einer Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems (Neurosarkoidose) einhergeht.

Einleitung

Eine Polyneuropathie tritt bei der Sarkoidose in etwa 5% aller Fälle auf. Läsionen des peripheren Nervensystems manifestieren sich zumeist als symmetrische sensomotorische Polyneuropathie, seltener als Mononeuritis multiplex, als Radikulitis oder als Guillain-Barré-Syndrom. Klinisch bestehen häufig Schmerzen. Der Verlauf ist subakut oder chronisch, kann aber rezidivieren.

Hirnnervensymptome sind die häufigste primäre Manifestation einer Neurosarkoidose. In einem Drittel der Fälle liegt initial eine Fazialisparese vor, die sich meist spontan zurückbildet (zusammen mit Parotitis als Heerfordt-Syndrom bezeichnet). Auch Läsionen des N. vestibulocochlearis, des N. trigeminus und des N. opticus sind häufig. Andere Hirnnerven sind seltener beteiligt. Die Hirnnervenschädigung kann durch eine direkte granulomatöse Infiltration der Nerven, aber auch durch eine basale Meningitis zustande kommen.

Diagnostik

Histologisch steht die Vaskulitis mit granulomatösen und lymphozytären Infiltraten im Vordergrund. In der Regel liegt eine axonale Degeneration vor. Diagnostisch sind Röntgen-Thorax, Labor (ACE, Lysozym im Serum), Liquor (Entzündung oft ohne positive oligoklonale Banden), bronchoalveoläre Lavage und gegebenenfalls Biopsie entscheidend.

Therapie

Die Neurosarkoidose muss mit Kortikosteroiden behandelt werden. Aufgrund fehlender kontrollierter Studien sind die Angaben zu Dosis und Therapiedauer sehr variabel. In der Regel wird mit einer Dosis von 1 mg Prednisonäquivalent/die begonnen und dann über 3–6 Monate auf eine Erhaltungsdosis von 20 mg/die reduziert. Diese Erhaltungsdosis muss über mindestens 1 Jahr bis zu mehreren Jahren (bei 30% Rezidive!) beibehalten werden. Ist die Kortisontherapie nicht ausreichend, so kommen zusätzlich andere immunsuppressiv wirksame Medikamente in Betracht (z. B. Azathioprin 1–3 mg/kgKG/die p. o., Ciclosporin A 4–6 mg/kgKG/die p. o., Methotrexat 25 mg/Woche i. m., Cyclophosphamid 200 mg/die p. o., Chlorambucil, Chloroquin oder Hydroxychloroquin) [1]. Der Einsatz dieser Substanzen richtet sich zum einen nach ihrem Neben-

wirkungsprofil, zum anderen werden Cyclophosphamid oder Methotrexat eher erst nach Versagen von Ciclosporin und Azathioprin eingesetzt.

Eine Bestrahlungstherapie kommt nur bei lebensbedrohlicher zentraler Symptomatik oder ineffektiver medikamentöser Therapie in Betracht.

Prognose

Bei etwa 2/3 aller Patienten ist der Verlauf einer Neurosarkoidose subakut monophasisch, bei den übrigen Patienten chronisch-rezidivierend. Spontanremissionen und klinische Stillstände wurden häufig beobachtet. Unter einer Kortisontherapie kommt es bei 70–90% zu einer Besserung der neurologischen Symptome, bei den übrigen Patienten ist die Symptomatik auch unter Therapie progredient. Mehr als die Hälfte aller Patienten erreichen aber eine komplette Remission. Gerade Hirnnervenausfälle sind gut rückbildungsfähig.

Literatur

1. Walker A, Tyor W (2001) Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol* 3: 529–535.

Polyneuropathie, Schwerpunkt-polyneuropathie

► **Schwerpunktpolyneuropathie**

Polyneuropathie, sensible

Definition

Polyneuropathie mit ausschließlicher oder ganz überwiegender sensibler Symptomatik.

Einleitung

Klinisch bestehen sensible Reiz- (Dysästhesien, Paraesthesien, Kribbeln, Schmerzen) und Ausfalls-Symptome (Hypästhesie, Hypalgesie, Thermhypästhesie, abgeschwächtes Vibrations- und Lageempfinden), die meist distal-symmetrisch strumpf- bzw. handschuhförmig verteilt sind, seltener auch asymmetrisch vorkommen. Auch Reflexabschwächungen kommen vor.

Diagnostik

Verschiedenste Ätiologien kommen in Frage. Sensible Neuropathien findet man z. B. häufig beim Diabetes, beim Sjögren-Syndrom, bei den meisten toxischen Neuropathien, bei der alkoholtoxischen oder der nephrogenen Polyneuropathie, bei Vitaminmangel-Neuropathien, bei der paraneoplastischen Ganglionitis oder bei hereditären sensiblen Neuropathien.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Zur symptomatischen Therapie der Missempfindungen und Schmerzen, ► **Polyneuropathie**.

Polyneuropathie, sensomotorische

Definition

Hier liegen gleichzeitig Symptome des sensiblen und motorischen peripheren Nervensystems vor.

Einleitung

Neben den sensiblen Symptomen (► **Polyneuropathie, sensible**) bestehen meist distal betonte, seltener asymmetrische motorische Defizite mit Paresen, Muskelatrophien und Abschwächungen oder Verlust der Muskeleigenreflexe.

Diagnostik

Die Ätiologie ist vielschichtig. Sensomotorische Symptome werden häufig bei den akut- oder chronisch-entzündlichen demyelinisierenden Neuropathien beobachtet, aber auch beim Diabetes, bei der Porphyrie, bei hereditären Neuropathien, bei fortgeschrittenen toxischen oder paraneoplastischen Neuropathien oder bei Amyloidosen.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Bei ausgeprägteren motorischen Defiziten ist eine kontrollierte krankengymnastische Übungsbehandlung wichtig.

Polyneuropathie, toxische

Definition

Polyneuropathie, die durch schädigende Einwirkung exogen-toxischer Substanzen entsteht. Die häufigste Ursache einer toxischen Polyneuropathie ist die ► **alkoholische Polyneuropathie**. Weitere Ursachen sind medikamentös-toxische Polyneuropathien oder Schädigungen des peripheren Nervensystems durch Umweltgifte (► **Umweltgifte, Polyneuropathie**).

Einleitung

In der Regel beginnt die Polyneuropathie distal-symmetrisch mit Sensibilitätsstörungen und führt erst später zu Paresen. Elektrophysiologisch ist typischerweise ein axonales Schädigungsmuster nachzuweisen. Aber auch asymmetrische, motorisch betonte, autonom betonte, schmerzhafte oder demyelinisierende Formen kommen bei bestimmten Substanzen vor (vgl. Abb. 1).

	demyelinisierend	gemischt	axonal	vaskulär	sensomotorisch	sensibel	motorisch	autonome Beteiligung	trophische Veränderungen	proximal	distal	Hirnnervenbeteiligung	Mononeuropathie	Schmerz	ZNS-Beteiligung
Medikamente	Almitrin		■			■	□				■			■	
	Isoniazid		■			■		■			■	2		■	■
	Nitrofurantoin		■		■					□	■				
	Metronidazol		■			■								■	
	Misonidazol		■			■								■	
	Dapson		■				■			□	■				
	Vincristin		■			■		■	■	■					■
	Cisplatin		■			■					■	8 2			
	Taxol		■			■	□				■				■
	Perhexilin	■				■		■	■	■	■				■
	Amiodaron	■				■					■	□			■
	Hydralazin			■										■	
	Lithium		■				■						■		
	Phenytoin		■				■				■				■
	Chloroquin			■				■		■		■			
	Gold			■ ?		■				■	■	□	■	■	■
Disufiram		■			■					■	■			■	
Pyridoxin		■				■				■					
Umweltgifte	Acrylamid		■		■	■	■	■	■	■	2			■	■
	Arsen	■	■		■	■		■	■	■	7			■	
	Thallium		■		■						2 3 6			■	■
	Blei		■				■				■		■	■	■
	Quecksilber		■	■		■	■				2				
	Schwefelkohlenstoff		■		■			■	■		2		■		■
	Hexacarbene	■	■		■		■	■			2			■	■
	Alkylphosphate		■				■	■			7			■	■
	Polychlor. Biphenyle						■				■			■	
	DDT		■		■	■					■	2 3 8		■	■
	Dichlorphenoxyessigsäure	■	■			■					■	5		■	■
	Lindan		■		■						■	5 3		■	■

■ vorwiegend ■ gelegentlich □ selten

Polyneuropathie, toxische. Abb. 1: Toxische Neuropathien

Diagnostik

Die Diagnose kann schwierig sein, da auch die meisten Polyneuropathien unklarer Ätiologie distal-symmetrisch sensibel und axonal sind. Die wichtigsten zur Polyneuropathie führenden Medikamente sind Zytostatika (Vincristin, Cisplatin, Taxol), Isoniazid, Nitrofurantoin, Gold, Sulfonamide, Metronidazol, Chloroquin, Dapson, Lithium. Zu den gewerblichen bzw. Umweltgiften, ► **Umweltgifte, Polyneuropathie**.

Typischerweise können motorische Neuropathien medikamentös durch Chloroquin, Gentamycin, Dapson oder Phenytoin ausgelöst werden, typischerweise asymmetrische durch Chloroquin, Colchizin oder toxisch durch Blei. Demyelinisierende Polyneuropathien können bei Amiodaron- und Perhexillin-Einwirkung gesehen werden.

Therapie

Die kausale Therapie einer toxischen Polyneuropathie besteht im umgehenden Weglassen der Noxe, sofern die entsprechende Substanz identifiziert wurde. Bei medikamentös induzierter Polyneuropathie muss hier zwischen der Schwere der Neuropathie und der Wichtigkeit des entsprechenden Präparates abgewogen werden. In aller Regel besteht die Möglichkeit des Umsetzens einer Substanz. Dieses kann aber bei bestimmten Medikamenten (z. B. Zytostatika-Therapie mit Platin oder Vincristin) problematisch sein. Gegebenenfalls kann die Neuropathie durch Gabe einer zusätzlichen Substanz verhindert werden (z. B. die Isoniazidpolyneuropathie durch Gabe von Pyridoxin 60–120 mg/die).

Grundsätzlich ist die toxische Polyneuropathie nach Weglassen der Noxe langfristig nicht mehr progredient. Häufig ist auch eine Rückbildung der Symptome zu erreichen. Zur symptomatischen Therapie persistierender Beschwerden, ► **Polyneuropathie**.

Polyneuropathie, Vitaminmangel

Definition

Mangelnde Zufuhr oder Resorption verschiedener Vitamine (Vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂, E, Nikotinsäure, Folsäure) kann neben anderen neurologischen Symptomen zu Polyneuropathien führen.

Einleitung

Vitaminmangel-Neuropathien sind wie andere metabolische Neuropathien typischerweise distal-symmetrisch lokalisiert.

Der Vitamin B₁-Mangel (Thiaminmangel) tritt typischerweise bei Mangelernährung (z. B. Kriegsgefangenenlager, Alkoholismus) auf. Klassische Vitamin B₁-Mangel-Erkrankung ist Beriberi. Neben der Polyneuropathie findet sich beim Alkoholismus bei manifestem B₁-Mangel häufig die ► **Wernicke-Enzephalopathie**.

Auch der Vitamin B₂-Mangel tritt gehäuft beim Alkoholismus auf. Zusammen mit Niacinmangel führt er neben den typischen Hautveränderungen (Mundwinkelrhagaden, Zungenschleimhautatrophie etc.) zu zentralnervösen Störungen und zur Polyneuropathie.

Vitamin B₆-(Pyridoxin-)Mangel tritt ebenfalls gehäuft bei Alkoholikern auf. Im Vordergrund stehen wegen der Bedeutung des Vitamins bei vielen Syntheseprozessen zentralnervöse Störungen. Polyneuropathien können sowohl bei Vitamin B₆-Mangel als auch bei Überdosierungen mit B₆ auftreten.

Ein Vitamin B₁₂-(Cyanocobalamin-)Mangel ist das wichtigste Vitamin für die Entstehung von Polyneuropathien durch Malabsorption. Die durch Mangel an Intrinsic Factor ausgelöste Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung führt zur perniziösen Anämie, ► **funikulären Myelose** und/oder Polyneuropathie, wobei für die distal-symmetrische Polyneuropathie der frühzeitige Ausfall der Tiefensensibilität mit Ataxie bei Augenschluss typisch ist.

Beim Vitamin E-(Alpha-Tocopherol-)Mangel, der zumeist durch Malabsorptionssyndrome zustande kommt, steht meist ein spinocerebelläres Syndrom im Vordergrund. Neben der Polyneuropathie kommen auch neuroophthalmologische Störungen vor.

Folsäuremangel wird vor allem bei Alkoholikern und hier bei Leberzirrhose gefunden. Er kann auch iatrogen durch Methotrexat- oder Phenytoin-Therapie ausgelöst werden und führt neben zentralnervösen Störungen zu meist sensiblen Polyneuropathien.

Diagnostik

Der Nachweis der jeweiligen Vitaminmangelzustände kann bei entsprechendem klinischen Verdacht durch die Blut- bzw. in manchen Fällen auch Urinspiegelbestimmung des jeweiligen Vitamins erfolgen (Vitamin B₁ im Serum,

Methylnikotinamid im Urin bei Nikotinsäuremangel reduziert, Pyridoxin im Urin bei B₆-Mangel reduziert, pathologischer B₁₂-Spiegel im Serum und pathologischer Schilling-Test ohne Intrinsic Factor bei B₁₂-Mangel, Vitamin E-Spiegel im Serum, Folsäurespiegel im Serum reduziert).

Therapie

Die Therapie der Vitaminmangelzustände besteht in der Substitution des bzw. der fehlenden Vitamine sowie insgesamt in einer ausgewogenen Ernährung.

Bei Vitamin B₁-Mangel werden zunächst 50 mg Thiamin langsam i. v. und 50 mg i. m. verabreicht, im Anschluss 50 mg i. m. pro Tag so lange, bis eine orale Gabe möglich ist (dann 100–300 mg/die oral). Eine begleitende internistische Therapie der oft bestehenden weiteren metabolischen Entgleisungen ist wichtig.

Nicotinamid bei Nikotinsäuremangel wird initial mit 1–3×200 mg/die oral substituiert, im Anschluss 1–3 x 100 mg/die oral.

Bei Vitamin B₆-Mangel wird Pyridoxin-HCl mit 20–300 mg/die oral, i. m. oder i. v. substituiert, wobei wegen der toxischen B₆-Wirkung eine Überdosierung unbedingt vermieden werden muss.

Die Therapie der ► **funikulären Myelose** besteht in der initialen Gabe von 1000 µg Cyto-bion i. m. pro Tag über Tage, dann bis zur Normalisierung der Anämie 500 µg/Woche und schließlich 500 µg alle 3 Monate lebenslang.

Bei Vitamin E-Mangel wird α-Tocopherol 3–5×400 mg/die p. o. für 14 Tage gegeben, dann 2×400 mg/die p. o. Folsäure wird mit 3×2,5–5 mg/die p. o. oder 15 mg i. v./i. m. ersetzt.

Polyurie

Definition

Übermäßige Harnausscheidung (>2l/24 Stunden), meist infolge Stoffwechsellage, nach Anurie, bei Hydronephrose, Hyposthenurie und ► **Diabetes insipidus**.

Grundlagen

Zur Entstehung einer Polyurie können viele Ursache führen. Unterschieden werden können organische von psychogenen Ursachen. So

kommt ein absoluter oder relativer ADH-Mangel bei zentralem oder nephrogenem Diabetes insipidus in Frage. Eine osmotische Diurese bei Diabetes mellitus ist häufig. Im Rahmen einer Nierenerkrankung kann nach der anurischen Phase eine Regenerationsphase mit Polyurie folgen. Die Therapie aller Erkrankungen sollte kausal und symptomatisch erfolgen.

Pompe-Erkrankung

► **Saure-Maltase-Mangel, Glykogenose Typ II**

Pons

Synonyme

Brücke

Definition

Der Pons ist Teil des Hirnstamms und erstreckt sich oberhalb der Medulla oblongata nach kranial bis zu den Hirnschenkeln des Mittelhirns (Pedunculi cerebri).

Grundlagen

Anatomische Strukturen:

- Die dorsale Fläche des Pons bildet den Boden des IV. Ventrikels.
- Am kaudalen Ende des Pons liegen lateral die Foramina Luschkae und medial die Foramina Magendii als Abfluss des IV. Ventrikels in den Subarachnoidalraum.
- Durch den Pons verlaufen neben der Pyramidenbahn (seitlich) auch kortikopontine und pontozerebelläre Fasern.
- Die Kerne des V., VI. und VII. Hirnnerven liegen im Bereich des Pons.
- Am seitlichen Rand des Pons tritt der Nervus trigeminus bzw. am Unterrand zwischen Pons und Medulla oblongata der Nervus facialis und vestibulocochlearis sowie medial der Nervus abducens aus.

Pons, Infarkt

Definition

Ischämischer Infarkt im Bereich der Brückenregion des Hirnstamms.

Einleitung

Anatomie:

Die Blutversorgung des Pons wird durch kleine, penetrierende Gefäße, die aus der A: basilaris abzweigen, sichergestellt (Rami ad pontem).

Pathophysiologie:

Ein Verschluss dieser penetrierenden Äste führt zu Ischämien im ventralen, paramedianen Teil des Pons (paramedianer Ponsinfarkt).

Ätiologie:

- Mikroangiopathisch: Verschluss kleinster Endäste der Ponsgefäße, lakunärer Ponsinfarkt.
- Makroangiopathisch: Arteriosklerotische Veränderungen der A. basilaris bzw. größerer, penetrierender Gefäße bedingen die Entstehung größerer (z. B. paramedianer) Ponsinfarkte durch

- a) Arterioarterielle Embolien.
- b) Lokalthrombotischen Verschluss
- c) Appositionsthromben.

- Kardialembolisch: Kardiale Embolie in pontine Gefäßäste, größerer (z. B. paramedianer) Ponsinfarkt.

Klinik:

Brachiofazial betonte, sensomotorische Hemiparese, horizontale Blickparese (bei Läsion des pontinen Blickzentrums), Dysarthrie.

Diagnostik

Charakteristisches klinisches Syndrom.

Bildgebung:

- Computertomographie (nur orientierende Beurteilung, häufig durch Artefaktüberlagerung keine Aussage zum Pons möglich).
- Kernspintomographie, ggf. auch diffusionsgewichtete Aufnahmen.

Therapie

► Hirminfarkt, ► Basilaristhrombose.

Akutphase: intravenöse PTT-wirksame Antikoagulation (Ziel-PTT 50–60 Sekunden, 1,5–2-faches des Ausgangswertes).

Langzeittherapie/Sekundärprophylaxe: Abhängig von der Ätiologie des Infarktes

- Mikroangiopathie: Thrombozytenaggregationshemmer, Statine, Optimierung des Risikofaktorprofils.
- Makroangiopathie:
 - a) Arterioarterielle Embolie: Thrombozytenaggregationshemmer, Statine, Optimierung des Risikofaktorprofils.
 - b) Lokalthrombotisch: Thrombozytenaggregationshemmer, Statine, Optimierung des Risikofaktorprofils.
 - c) Sonderfall Basilarisstenose: Nicht gesicherte Indikation zur oralen Antikoagulation, wenn keine entsprechenden Kontraindikationen vorliegen.
- Kardiale Embolie: Im Regelfall Indikation zur oralen Antikoagulation.

Prognose

Abhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie und der Größe des Infarkts.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► Hirminfarkt

Pontomesenzepale Schädigung

Definition

Schädigung der Brücke und des Mittelhirns unterschiedlicher Genese, z. B. Basilaristhrombose, erhöhter intrakranieller Druck, Entzündungen, Blutung oder Tumor.

Porphyrie

Definition

Porphyrien sind Stoffwechselerkrankungen mit Störung der Hämbiosynthese und Akkumulation oder vermehrter Ausscheidung von Porphyrinen. Sie werden aufgeteilt in hepatische, erythropoetische oder sekundäre Porphyrien. Neurologische Symptome treten besonders bei den ► **hepatischen Porphyrien** auf, deren wichtigster Vertreter die ► **akute intermittierende Porphyrie** ist.

Therapie

► Porphyrie, akute intermittierende

Porphyrie, akute hepatische

Definition

Zu den hepatischen Porphyrien gehören die akute intermittierende Porphyrie, die Porphyria cutanea tarda und die seltene Porphyria variegata. Die häufigste und am meisten mit neurologischen Symptomen vergesellschaftete ist die akute intermittierende Porphyrie, ► **Porphyrie, akute intermittierende.**

Porphyrie, akute intermittierende

Definition

Häufigste Form der hepatischen Porphyrien, bei der ein Defekt der Porphobilinogen-Desaminase vorliegt. Die Erkrankung ist autosomal-dominant vererbt, Frauen sind häufiger als Männer betroffen.

Einleitung

Allgemein internistisch imponiert vor allem die abdominale Symptomatik mit Abdominalkoliken, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, aber auch Tachykardien, arterieller Hypertonie, orthostatischer Hypotonie.

Neurologisch bestehen vor allem axonale, vorwiegend motorische Polyneuropathien, die in seltenen Fällen einmal akut aufsteigende Paresen wie beim akuten Guillain-Barré-Syndrom zeigen können. Hirnnervenaffektionen können vorliegen, darüber hinaus zentrale Störungen wie epileptische Anfälle, Psychosen, delirante Bilder, Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen oder andere Schmerzsyndrome. Neben klinisch manifest Erkrankten gibt es Anlageträger oder latent Erkrankte. Manifestationsauslösend wirken Stress (auch Infekte, Operationen) oder porphyrinogene Stoffe (Alkohol, Barbiturate, Diazepam, Diclofenac, Phenytoin, Imipramin, Clonidin, Sulfonamide, Griseofulvin, Pyrazolon-Derivate, Östrogene, Ergotamine, Rifampicin).

Diagnostik

Die Diagnose wird über den Nachweis erhöhter Porphobilinogen- und δ -Aminolävulinäure-Spiegel im Urin gestellt. Typisch ist die Rotfärbung des Urins mit Nachdunkeln beim Stehenlassen.

Therapie

Die Therapie besteht zum einen in Alkoholkarenz und dem Absetzen porphyrinogener Medikamente bzw. dem Wechsel auf erlaubte Präparate.

Bei einer akuten Symptomatik ist meistens eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Es erfolgt eine Bilanzierung mit Elektrolyt- und Blutzuckerkontrollen sowie die Gabe von Glukose 40% 1000 ml/die über ZVK i. v. und eine forcierte Diurese. Bei fehlender Besserung wird Häm-Arginin (Normosang®) 3 mg/kgKG/die über 15 min i. v. an bis zu 4 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Durch die Gabe von Glukose und Häm-Arginin soll die pathologisch erhöhte Aktivität der δ -Aminolävulinäure-Synthetase gebremst werden.

Außerdem erfolgt eine symptomatische Therapie. Bei Schmerzen können ASS oder Opiate gegeben werden, bei Hypertonie oder Tachykardie Propanolol, bei Unruhe oder Erbrechen Chlorpromazin 50–100 mg/die oder Chloralhydrat 1000–2000 mg/die, bei Krampfanfällen Magnesium (Ziel-Serumspiegel: 2,5–7,5 mval/l) oder Gabapentin 1200–2400 mg/die in 3 Tagesdosen [1].

Prognose

Die Prognose ist bei suffizienter Therapie und Vermeiden der entsprechenden Noxen günstig.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Die Patienten müssen gut über die Erkrankung und insbesondere über die porphyrinogenen Substanzen aufgeklärt werden. Eine entsprechende Liste und ein Notfallausweis sollten mitgeführt werden.

Literatur

1. Grehl H, Reinhardt F (2000) Checkliste Neurologie. Thieme, Stuttgart New York.

Postiktuale Phase

Synonyme

Postparoxysmale Phase, postkonvulsive Phase

Definition

Phase nach Ende eines ► **epileptischen Anfalls** von unterschiedlicher Dauer (meist im Minutenbereich, u. U. bis zu Stunden), gekennzeichnet

net durch Rückgang vegetativer Anfallsphänomene, Umdämmerung, teilweise ausgeprägte motorische Unruhe (z. T. mit Automatismen) und schließlich allmähliches Wiedererlangen des Bewusstseins. Insbesondere nach ► **generalisiert tonisch-klonischen Anfällen** nach einbis zweiminütigem postiktualen Koma auch direkter Übergang in Terminalschlaf von mehreren Stunden möglich. In der Regel komplette oder partielle Amnesie für die postiktuale Phase.

Als lateralisierende Hinweise der postiktualen Phase bezüglich des Anfallsursprungs können Todd Paresen und aphasische Störungen gewertet werden.

Postpoliosyndrom

Einleitung

Unspezifisches Syndrom mit Schmerzen, Ermüdbarkeit und Schwächegefühl, das bei 50–70% der an Residuen einer Poliomyelitis leidenden Patienten auftritt und meist durch andere Erkrankungen (z. B. Arthrosen) bedingt ist. Abgegrenzt werden muss die „progressive Muskelatrophie nach Polioinfektion“ mit langsamer, schmerzloser Verschlechterung vorbestehender Paresen.

Diagnostik

Differenzialdiagnostisch sollten orthopädische Probleme, Nerven- und Wurzelkompressions-syndrome, Schlafapnoesyndrom und psychische Ursachen bedacht werden.

Therapie empirisch

Symptomatische Behandlung, Krankengymnastik.

POSTS („positive occipital sharp transients of sleep“)

Definition

Unpathologische, steile, aus der EEG-Grundaktivität deutlich herausragende Graphoelemente mit okzipitalem Feldmaximum und positiver Polarität. Auftreten in leichten Non-REM-Schlafstadien (Stadium I und II nach Rechtschaffen und Kales) bei etwa 50% der Bevölkerung.

schaffen und Kales) bei etwa 50% der Bevölkerung.

„Posttraumatic stress disorder“ (PTSD)

Synonyme

Posttraumatisches Syndrom

Grundlagen

Eingeordnet wird das PTSD unter die Angsterkrankungen.

Bei diesem Syndrom kommt es in der Spätphase nach Trauma unterschiedlichster Art (Krieg, Naturkatastrophen, Unfälle) zu einer Angsterkrankung. Zur Symptomatik gehören ein Gefühl der Hilflosigkeit, es treten dissoziative Symptome auf, weiterhin Schlafstörungen und Reizvermeidungsverhalten.

Posttraumatisches Syndrom

► „Posttraumatic stress disorder“ (PTSD)

Posturale Instabilität

Synonyme

Standunsicherheit bei akinetisch-rigiden Sicherheit

Definition

Störungen der reflektorischen Ausgleichsbewegungen nach passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht (sogenannte posturale oder Stell-Reflexe).

Grundlagen

Posturale Instabilität bzw. Störung posturaler (gleichgewichtsregulierender) Reflexe:

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom finden sich im Verlauf regelmäßig Störungen der reflektorischen Ausgleichsbewegungen nach passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht (sogenannte posturale oder Stell-Reflexe).

In frühen Krankheitsphasen sind Provokationstests erforderlich, um die Störung zu demonstrieren: Beim Zugtest erfolgt eine Gleichge-

wichtsauslenkung des stehenden Patienten durch plötzliches Rückwärtsziehen an beiden Schultern durch den hinter dem Patienten stehenden Untersucher. Bei Parkinson-Patienten kommt es zur pathologischen Auslenkung nach hinten mit mehreren Stabilisierungsschritten (Retropulsion). Im Spätstadium der Erkrankung fehlt die Stabilisierung, sodass die Betroffenen ohne Hilfe zu Sturz kommen.

Als Festination (lat. festinare: sich beeilen) bezeichnet man die Propulsionstendenz im Gang. Die Patienten beschleunigen bei vornüber gebeugter Haltung im Gehen mit raschen kleinen Schritten, was oft zum Sturz führt.

Posturale Kontrolle

► Posturale Instabilität, ► Stellreflexe

POTS (posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom)

Definition

Syndrom mit Symptomen orthostatischer Intoleranz bei exzessiver orthostatischer Tachykardie.

Einleitung

Die Patienten beklagen typischerweise eine orthostatische Intoleranz mit unsystematischem Schwindel, Benommenheit, Schwarzwerden vor den Augen, Ohrenrauschen, Kopf- und Nackenschmerzen oft schon kurz nach dem Aufrichten. Die Ätiologie ist noch unzureichend geklärt, diskutiert werden u. a. eine gesteigerte Sensitivität kardialer β -Rezeptoren, verstärktes venöses Pooling oder autonome Neuropathien.

Diagnostik

Orthostasetests (Kipptisch, Schellong-Test) zeigen eine exzessive orthostatische Tachykardie (Herzfrequenzanstieg beim Aufrichten $>30/\text{min}$ innerhalb 5 min), in der Regel ohne wesentlichen Blutdruckabfall.

Therapie

Physikalische Maßnahmen (ausreichende Trinkmenge, salzreiche Kost, sportliche Aktivität, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper).

Medikamentös: Orale Gabe von Fludrocortison (0,1–0,3 mg/die, z. B. Astonin H[®]) oder Midodrin (3×2,5–3×10 mg/die, z. B. Gutron[®], Cave: Nächtliche Hypertension!). β -Blocker reduzieren die orthostatische Tachykardie, bessern jedoch selten die Symptome der orthostatischen Intoleranz. Bei nicht ausreichendem Ansprechen Gabe von ► Paroxetin.

Pourfour-Du-Petit-Syndrom

Definition

Bei diesem Syndrom finden sich eine Mydriasis, eine weite Lidspalte bei bleicher Sklera und eine kühle Haut mit umschriebener Hyperhidrose, die durch eine lokale sympathische Überfunktion bedingt ist.

Einleitung

Ursächlich können ein stumpfes Hals-Schulter-Trauma sowie operative Eingriffe an der Gl. parotis oder im Halsbereich sein.

Therapie

Therapeutisch wirksam sind Atropinsulfat oder Sympathikusblockaden.

Pramipexol

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Pramipexol (Sifrol[®]), Tabletten zu 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg und 0,7 mg.

Wirkungen

Reduziert die Symptome der Parkinson-Krankheit in der Monotherapie oder als Zusatzmedikation zur Levodopa-Behandlung, reduziert die Prolaktinsekretion.

Pharmakologische Daten

Direkte Stimulation prä- und postsynaptischer Dopaminrezeptoren, vorwiegend vom D2-Typ und hier besonders der D3-Rezeptor, HWZ 8–12 Stunden.

Anwendungsgebiete

Als Monotherapie in initialen Stadien oder als Zusatzmedikation zur Levodopa-Behandlung bei Morbus Parkinson. Es werden neben der

Antiparkinson-Wirkung spezifische tremorolytische und antidepressive Effekte diskutiert.

Dosierung/Anwendung

1. Woche: 3×0,088 mg, 2. Woche: 3×0,18 mg, 3. Woche: 3×0,35 mg.

Mittlere Dosis 3×0,35 mg. Maximale Dosis 4–5×0,7 mg (bei Monotherapie).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <50 ml/min) ist die Dosis entsprechend zu reduzieren.

Unerwünschte Wirkungen

Übelkeit, Obstipation, Somnolenz, Halluzinationen (meist visuelle), Ödeme, Dyskinesien, selten plötzliches Einschlafen. Wegen seltener Linsentrübungen augenärztliche Kontrollen notwendig.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Patienten mit psychotischen Störungen, ernste kardiovaskuläre Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit.

Zu Therapiebeginn, später jährlich: EKG, Blutbild, Leber- und Nierenwerte. Überwachung des Blutdrucks wegen Gefahr orthostatischer Hypotonie empfohlen.

Wegen der Sekundenschlafattacken müssen Patienten initial informiert werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder andere Aktivitäten auszuüben, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko einer schwerwiegenden Verletzung oder des Todes aussetzt. Wahrscheinlich handelt es sich bei den Sekundenschlafattacken um einen gruppenspezifischen Effekt aller Dopaminergika.

Wechselwirkungen

Da Pramipexol auch aktiv über das renale Tubulussystem sezerniert wird, sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die auf diesem Wege ausgeschieden werden oder die die aktive renale Tubulussekretion hemmen, wahrscheinlich, beispielsweise Cimetidin, Diltiazem, Chinidin, Chinin, Ranitidin, Triamteren, Verapamil, Digoxin, Procainamid, Trime-thoprim, Amantadin.

Bei kombinierter Gabe ist eine Reduktion von Pramipexol in Betracht zu ziehen. Mögliche additive Effekte mit sedierenden Medikamenten oder Alkohol.

Präsynkope

Grundlagen

Unspezifische Symptome (unsystematischer Schwindel, Benommenheit, Schwarzwerden vor den Augen, Ohrensausen, zunehmender Bewusstseinsverlust) bei zerebraler Minderdurchblutung.

Pravastatin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Mevalotin[®] protect 10/20/40 mg Tbl., Pravasin[®] protect 10/20/40 mg Tbl.

Wirkungen

Pravastatin gehört zur Gruppe der kompetitiven Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) und senkt erhöhte Serumkonzentrationen an Cholesterol. Die Cholesterolwerte werden bereits in der ersten Therapiewoche gesenkt, der Maximaleffekt wird nach ca. 4 Wochen erreicht. Der biologische Effekt einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase erklärt sich über gesteigerte LDL-Rezeptorsynthese und LDL-Abbau.

Wirkungsverlauf

Pravastatin weist bereits die wirkungsaktive β -Hydroxysäurestruktur auf. Durch die zusätzliche Hydroxylgruppe erhöht sich die Wasserlöslichkeit, was eine höhere enterale Resorptionsquote von 34% und eine gesteigerte Bioverfügbarkeit von ca. 17% im Vergleich zu Lovastatin erklärt. Dagegen ist die Plasmaeiweißbindung mit 45% deutlich niedriger als die des Lovastatins. Durch die stärkere Hydrophilie erklärt sich die schlechtere Passage der Blut-Hirn-Schranke. Pravastatin gelangt in einem größeren Ausmaß als Lovastatin in die periphere Zirkulation, offensichtlich ist aber die intrazelluläre Aufnahme in extrahepatische Gewebe geringer als bei Lovastatin und somit die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase weitgehend auf die Leber beschränkt.

Anwendungsgebiete

Pravastatin wird wie ► **Lovastatin** zur Behandlung familiärer Hypercholesterinämien eingesetzt. Vergleichende Untersuchungen mit den

länger bekannten Verbindungen gleicher Wirkart (Lovastatin, Simvastatin) liegen nicht vor.

Dosierung und Art der Anwendung

Tagesdos. 20–40 mg.

Unerwünschte Wirkungen

Ebenso wie bei Lovastatin treten Übelkeit, Erbrechen und Obstipation auf. Leberfunktionsstörungen (Transaminasen), Myalgien und Polyneuropathien sind beschrieben.

Praziquantel

Gebrauchliche Fertigarzneimittel

Biltricide[®] Filmtbl.; Cesol[®] Filmtbl.; Cysticide[®] Tbl.

Wirkungen

Praziquantel (PZQ) ist ein Anthelmintikum mit einer breiten Wirkung gegen alle Infektionen, die durch parasitische Trematoden (Blut-, Leber-, Lungen-, Darmegel) und adulte Cestoden hervorgerufen werden. Außerdem ist es bei der Zystizerkose wirksam. Beim Menschen besitzt PZQ eine große Wirksamkeit gegen die Trematoden *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *O. felinus*, *Paragonimus westermani*, *P. heterotremus*, *P. ecuadoriensis*, *Metagonimus yokogawai*, *Heterophyes* spp. und *Fasciola hepatica*. Zusätzlich werden eine Reihe anderer Trematoden bei Hobby- und Nutztieren wie z. B. *Dicrocoelium dendriticum* durch PZQ abgetötet. Zu den Cestoden beim Menschen, die empfindlich gegen PZQ sind, gehören *Hymenolepis nana*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphyllobothrium pacificum* und *D. latum*. PZQ wird bei der Behandlung der Neurozystizerkose, die durch die Larven von *Taenia solium* hervorgerufen wird, eingesetzt.

Resorption

Beim Menschen wird PZQ zu über 80% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden 2–4 h nach peroraler Gabe von 14 oder 46 mg/kg KG PZQ erreicht. Schnelle Metabolisierung von PZQ in der Leber. PZQ wird reversibel an Plasmaproteine gebunden, der gebundene Anteil beträgt

76%. Im Liquor beträgt die PZQ-Konzentration nur 1/7–1/5 derjenigen im Plasma. PZQ reichert sich hauptsächlich in Leber und Nieren an.

Elimination

Nach 24 h sind 70–90% der PZQ-Dosis eliminiert. Beim Menschen beträgt der renal ausgeschiedene PZQ-Anteil 80–85% 4 Tage nach PZQ-Applikation. Nach dieser Zeit ist PZQ vollständig metabolisiert. Man findet nebeneinander PZQ-glucuronide und/oder -sulfate, die ca. 400fach weniger wirksam sind als das ursprüngliche PZQ.

Dosierung und Art der Anwendung

Bei der 1-Tag-Behandlung bei Infektionen mit *Schistosoma haematobium* wird PZQ mit 1×40 mg/kg KG verabreicht, bei Infektionen mit *S. mansoni* und *S. intercalatum* werden ebenfalls 1×40 mg/kg KG oder 2×20 mg/kg KG gegeben. Bei Infektionen mit *S. japonicum* und *S. mekongi* werden 2×30 mg/kg KG, bei *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* und *O. felinus* werden 3×25 mg/kg KG empfohlen. Bei Infektionen mit *Paragonimus westermani* u. a. *Paragonimus* spp. werden 3×25 mg/kg KG täglich über 2 Tage hinweg empfohlen. Bei Bandwurminfektionen wird PZQ grundsätzlich in einer Einmaldosis verabreicht, die während der Mahlzeit mit ausreichender Flüssigkeit eingenommen werden soll. Bei Infektionen mit Rinder-, Schweine- oder südamerikanischen Fischbandwürmern reichen 10 mg/kg KG voll aus, beim Zwergbandwurm wird eine Dosis von 15 mg/kg KG empfohlen. Bei der Behandlung der Neurozystizerkose, die durch die Larven des Schweinebandwurms verursacht wird, sind wesentlich höhere PZQ-Dosen notwendig. Hier werden 50 mg/kg KG täglich verteilt auf 2 oder 3 Einzelgaben über 15 Tage hinweg für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren empfohlen. Die Einnahme soll auch hier während der Mahlzeiten mit ausreichender Flüssigkeit erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen

Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, neuropsychiatrische Reaktionen bei 0,15% und Ermüdung bei 0,11% der Patienten. Kardiovaskuläre Reaktionen bei 0,14% der Patienten. Abdominale Schmerzen und Unbehagen, Übelkeit und Durchfall. Leberveränderungen bei 0,02% der Fälle. Hautreaktionen bei 0,07% der Patienten.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Vorsicht ist geboten bei chronischen Herzerkrankungen, Aszites, verminderter Leberkompensation und Nierenfunktionsstörungen. PZQ darf nicht angewendet werden bei Vorliegen einer okulären Zystizerkose und während der Stillzeit. Strenge Indikationsstellung ist gegeben bei Schwangerschaft.

Wechselwirkungen

Gleichzeitige Gabe von Dexamethason kann die Plasmakonzentration von PZQ herabsetzen.

Prednisolon

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Decortin[®] H 1/5/20/50 mg Tbl.; Dermosolon; Solu-Decortin[®] H 10/25/50/100/250/1000 mg Trockensubstanz.

Wirkungen

Prednisolon und sein Oxidationsprodukt Prednison gehören zu den nichthalogenierten Glukokortikoiden. Glukokortikoide werden zur Substitutionstherapie bei Hydrocortisonmangelzuständen und wegen ihrer antiinflammatorischen, antiallergischen, antiödematösen, antiproliferativen und immunsuppressiven Wirkung eingesetzt. Prednisolon hat eine im Vergleich zu Hydrocortison etwa 2fach höhere Affinität zum Glukokortikoidrezeptor, die antiinflammatorische Wirkung von Prednisolon wird als etwa 3–5fach stärker angegeben. Prednison bindet nicht an den Rezeptor und muss, um biologisch wirksam zu werden, erst, vor allem in der Leber, zu Prednisolon metabolisiert werden. Die Bindung des Glukokortikoids an die Glukokortikoidrezeptoren verändert über eine Modulation der Genexpression die Proteinbiosynthese bestimmter Proteine und Enzyme. Die antiinflammatorische Wirkung beruht wesentlich auf einer Hemmung der Funktionen entzündungsrelevanter Zellen wie z. B. Leukozyten und Monozyten. Glukokortikoide hemmen die Freisetzung von Entzündungsmediatoren: Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 oder Tumor-Nekrose-Faktor, Arachidonsäuremetaboliten wie Prostaglandine oder Leukotriene, sowie lysosomale Enzyme. Bei der immunsuppressiven Wirkung stehen die Effekte auf T-

Lymphozyten, z. B. die reduzierte Freisetzung von Interleukin-2, im Vordergrund. Unter Glukokortikoidtherapie kommt es zu einer Umverteilung der Zellen im Organismus. Darauf beruht auch die Abnahme der peripheren Lymphozyten, nicht auf einer Zytolyse. Darüber hinaus werden eine Vielzahl weiterer Zellarten wie Fibroblasten, Keratinozyten, Mastzellen u. a. direkt oder indirekt beeinflusst. Bei sehr hohen lokalen Konzentrationen können auch unspezifische Effekte auftreten. Bedingt durch seine chemische Struktur wird Prednisolon wie z. B. Cholesterin in Zellmembranen eingelagert und kann so kurzfristig den Zellmetabolismus beeinflussen. Durch exogene Glukokortikoidzufuhr wird konzentrationsabhängig der adrenale Regelkreis (Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde) gestört, dass es zu einer Nebennierenrindensuffizienz kommen kann. Metabolisch beeinflussen exogen zugeführte Glukokortikoide rezeptorvermittelt den Kohlenhydrat-, Protein-, Calcium- und Lipidmetabolismus und rufen dosisabhängig die Symptome des sogenannten Cushing-Syndroms hervor. Außer an den Glukokortikoidrezeptor bindet Prednisolon auch noch an den mineralkortikoiden Rezeptor. Daraus ergeben sich die Wirkungen auf den Elektrolythaushalt (Natriumretention und Kaliumsekretion). Die mineralkortikoide Wirkung von Prednisolon beträgt ca. 60% bezogen auf Hydrocortison.

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Prednisolon und Prednison als biologisch aktives Prednisolon liegt bei über 80%, Prednison wird in der Leber zu Prednisolon metabolisiert. Der maximale Plasmaspiegel nach oraler Aufnahme wird nach 1–2 h erreicht. Prednisolon und Prednison binden mit vergleichbarer Affinität an Transkortin (Kortikosteroid-bindendes Globulin) wie Hydrocortison. Prednisolon kann die Blut-Liquor-Schranke passieren und erreicht im Liquor ca. 1/10 der Plasmakonzentration. Wie alle Glukokortikoide kann Prednisolon auch die Plazentaschranke passieren. Prednisolon geht in die Muttermilch über.

Wirkungsverlauf

Die für die therapeutische Wirkung von Prednisolon entscheidende biologische Halbwertszeit liegt bei 12–36 h. Damit gehört Prednisolon zu den mittellang wirksamen Glukokortikoiden.

Elimination

Die Pharmakokinetik von Prednisolon ist dosisabhängig und nicht linear. Die Gesamtclearance von Prednisolon setzt sich zusammen aus metabolischer und renaler Clearance. Als Hauptmetaboliten im Urin werden Prednisolon selbst und das Oxidationsprodukt Prednison sowie 6-Hydroxyprednisolon gefunden. Die Metabolisierung findet v. a. in Niere und Leber, aber auch in vielen anderen Organen statt. Die renale Elimination beträgt ca. 40% der Gesamtelimination.

Anwendungsgebiete

Prednisolon ist die Standardsubstanz der Kortikoide und kann entzündungshemmend, immunsuppressiv, antiallergisch, zur Substitutionstherapie und bei Schockzuständen eingesetzt werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Prednisolon ist abhängig von dem jeweiligen Krankheitsbild; Höchstdosis von 2–3 g Prednisolon i. v. (Prednisolonhydrogensuccinat) eingesetzt. Die initiale Tagesdosis bei Arteriitis cranialis liegt bei 80–100 mg, entsprechend der zirkadianen Rhythmik der endogenen Hydrokortisonsynthese wird die einmalige morgendliche Dosis bevorzugt. Die Erhaltungsdosis sollte möglichst nicht über 7,5 mg morgens (8 Uhr) liegen, da bei höheren Dosen mit einer Beeinflussung des adrenen Regelkreises gerechnet werden muss. In vielen Fällen kann eine alternierende Therapie (Glukokortikoidgabe jeden 2. Tag) versucht werden, die zu einer geringeren Beeinträchtigung des adrenalen Regelkreises, des Calciumstoffwechsels und der Stickstoffbilanz führt. Die sogenannte Cushingschwellendosis liegt für Frauen bei 5–6 mg, für Männer bei 6,5–9 mg, für Jugendliche, Kinder und Frauen nach der Menopause deutlich niedriger.

Unerwünschte Wirkungen

Sehr selten kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Glukokortikoide kommen. Die unerwünschten Wirkungen entsprechen im Wesentlichen denen des Cushing-Syndroms (iatrogener Hyperkorticismus) oder einem Hypocortisolismus bedingt durch die Hemmung des adrenalen Regelkreises. Das Cushing Syndrom ist durch folgende Symptome gekennzeichnet: Vollmondgesicht, Fettsucht, Blut-

hochdruck, Amenorrhö, Hirsutismus, Adynamie, Striae, Kapillarfragilität, Osteoporose, Beinödeme, Büffelnacken, Akne, psychische Veränderungen, Kopfschmerzen, pathologische Frakturen, schlechte Wundheilung, neurologische Symptome, Polydipsie und Polyurie, Polyzythämie. Weiterhin können auftreten: Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Myopathie, männliche Impotenz, Wachstumsstörungen. Spezielle Symptome des iatrogenen Cushing-Syndroms sind Glaukom, Katarakt, Pseudotumor cerebri, Pankreatitis, aseptische Knochennekrosen, Magengeschwüre (umstritten). Die meisten der Symptome treten erst nach langfristiger Behandlung (über 2 Wochen) auf, die Wirkungen auf Blutdruck, Natriumretention und Ödembildung, erhöhte Blutzuckerspiegel und die Erhöhung des Infektrisikos können auch nach kurzfristiger Gabe auftreten. Die Hemmung des adrenalen Regelkreises tritt sofort nach Beginn der Therapie auf und kann zu einer Atrophie der Nebennierenrinde führen. Bei einer Therapie mit 20–30 mg Prednisolon muss nach 3–4 Wochen mit einer totalen Suppression des Regelkreises gerechnet werden. Klinisch kann sich dies auswirken, wenn der Patient während der Therapie einem starken Stress ausgesetzt ist oder wenn die Behandlung plötzlich abgesetzt wird. Nach langfristiger Therapie muss die Dosis langsam über Monate hinweg reduziert werden, um ein Cortisonentzugssyndrom zu vermeiden (Kennzeichen: Patienten fühlen sich allgemein elend, sind antriebslos und depressiv, klagen über Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Muskelschwäche).

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Für die kurzfristige Anwendung bei akut bedrohlichen Zuständen gibt es keine. Glukokortikoide sollten nicht angewendet werden bei akuten Virusinfektionen, aktiver Hepatitis, Parasitosen und ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen. Strenge Nutzen/Risikoabwägung bei Diabetes mellitus, Osteoporose, Glaukom, Bluthochdruck.

Wechselwirkungen

Phenytoin, Rifampicin und Barbiturate induzieren microsomale Leberenzyme und beschleunigen die Metabolisierung von Prednisolon (Verkürzung der Halbwertszeit und erhöhte metabolische Clearance). Gleichzeitige Gabe von

nichtsteroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika führt zu einer erhöhten Blutungsgefahr im Magen-Darmtrakt. Oestrogenhaltige Kontrazeptiva verdrängen Glukokortikoide aus ihrer Proteinbindung und vermindern die Prednisolonclearance, wodurch sie die Wirkung verstärken können. Die gerinnungshemmende Wirkung von Cumarinderivaten wird durch Glukokortikoide abgeschwächt. Glukokortikoide können einen Diabetes mellitus induzieren oder verschlechtern. Dementsprechend muss eine Insulintherapie angepasst werden. Bei Hypoalbuminämie wird die Bindung von Prednisolon an Plasmaproteine reduziert und entsprechend die freie Konzentration von Prednisolon erhöht. Bei Hyperthyreodismus ist die Plasmaclearance erhöht, bei Hypothyreodismus erniedrigt.

Primidon

Zubereitungen

Tabletten, Saft.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Liskantin[®] Tabletten à 250 mg.

Liskantin[®] Saft (5 ml=125 mg).

Mylepsinum[®] Tabletten à 250 mg.

Resimatil[®] Tabletten à 250 mg.

Wirkungen

► Phenobarbital

Pharmakologische Daten

Nach oraler Gabe rasche Resorption. Hepatische Metabolisation zu den antiepileptisch wirksamen Substanzen Phenylethylmalonamid (PEMA, ca. 50%) und Phenobarbital (ca. 25%). Halbwertszeit von Primidon 3–13 h, von PEMA 10–40 h, von Phenobarbital 60–140 h. Stark leberenzyminduzierende Wirkung.

Anwendungsgebiete

Fokale und generalisierte Epilepsien, besonders beim Auftreten von ► **generalisierten tonisch-klonischen Anfällen**. Essentieller Tremor.

Dosierung/Anwendung

Therapiebeginn mit kleiner Dosis, z. B. 62,5 mg (=1/4 Tbl.), langsame Steigerung um 62,5 mg jeden 3.–4. Tag in 3 Einzeldosen. Erhaltungsdosis bei Erwachsenen ca. 750–

1000 mg/d, bei Kindern 20 mg/kg/d. Bei der Messung von Serumkonzentrationen sollten sowohl Primidon als auch Phenobarbital bestimmt werden, wobei das Verhältnis der Spiegel bei konstanter Einnahme bei etwa 1:3–1:8 liegt.

Unerwünschte Wirkungen

Bei Therapiebeginn u. U. innerhalb von Stunden einsetzende neurotoxische Nebenwirkungen (Schwindel, Ataxie, Rauschgefühl, Übelkeit und Erbrechen). Ansonsten ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie ► **Phenobarbital**.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

► Phenobarbital

Wechselwirkungen

► Phenobarbital

Bewertung

Indikationsspektrum etwa wie Phenobarbital, wobei eine etwas höhere Wirksamkeit gegenüber einfach- und komplex-fokalen Anfällen beschrieben ist.

Primitivreflex

Definition

Primitivreflexe sind pathologische Fremdrefflexe, die bei diffusen Hirnschädigungen oder Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems auftreten können.

Auftreten z. B. im Verlauf einer ► **Alzheimer-Erkrankung**, ► **Parkinson-Syndrom** oder eines ► **Schädel-Hirn-Trauma**. Die wichtigsten Primitivreflexe sind:

- **Palmomentalreflex:** Bei Bestreichen der Handinnenfläche mit spitzen Gegenstand kommt es zu einer Kontraktion der ipsilateralen Kinnmuskulatur.
- **Orbicularis-oculi-Reflex:** Kontraktion des M. orbicularis oculi bei Schlag auf die Glabella.
- **Saugreflex:** Saug- und Schluckbewegungen bei Bestreichen des Mundbereichs.

Primitivschablonen

Definition

Nach diffuser zerebraler Schädigung auftretende Bewegungs- und Verhaltensmuster, die früheren phylo- und ontogenetischen Entwicklungsstadien entsprechen.

PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit)

Synonyme

Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit

Definition

Veraltete Bezeichnung für einen ischämischen Hirninfarkt, bei dem es zu einer vollständigen Remission des neurologischen Defizits innerhalb von 3 Wochen kommt.

Grundlagen

Die Unterteilung eines akuten Hirninfarkts erfolgt üblicherweise nach Schwere und Verlauf:

- TIA (transitorische ischämische Attacke) versus ischämischer Infarkt.
- Minor versus major stroke.

Die Bezeichnungen PRIND und RIND sind veraltet, ▶ **akuter Hirninfarkt**.

Prionenerkrankungen

Definition

Sehr seltene, bei Tieren und Menschen vorkommende spongiforme Enzephalopathien, die nach heutigem Verständnis durch ▶ **Prionproteinen** verursacht sind, sporadisch oder familiär gehäuft auftreten und durch Gewebeanokulation bzw. Eiweißinjektion übertragbar sind.

Einleitung

Zu den humanen spongiformen Enzephalopathien werden die ▶ **Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung** (CJK) mit ihrer neuen Variante (nvCJK), das ▶ **Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom** (GSS), die Kuru (ausschließlich durch

Kannibalismus auf Neuguinea endemisch, früher bei bis zu 1% der Bevölkerung beobachtet, seit Verbot des Kanibalismus 1957 drastischer Rückgang) und die ▶ **familiäre fatale Schlaflosigkeit** (FFS) gezählt. Bei Tieren sind z. B. die ▶ **bovine spongiforme Enzephalopathie** (BSE) und Scrapie bekannt.

Als wahrscheinlicher Erreger wird das ▶ **Prionprotein** angesehen, die Übertragung erfolgt durch direkte Inokulation infizierten Gewebes. Blut, Liquor, Stuhl, Urin und Kanülen sollten auch als potentiell infektiös angesehen werden. Die Überwindung von Artenbarrieren ist innerhalb des Tierreiches wahrscheinlich, eine Übertragung von Tieren auf den Menschen ist nicht auszuschließen. Pathoanatomisch liegt eine schwammige Degeneration des Hirngewebes mit Neuronenverlust und Gliose vor. Klinisch kommt es nach langer Latenzzeit zu einer unaufhaltsamen, stets tödlich verlaufenden ▶ **Demenz** mit ▶ **Myoklonien**, visuellen und/oder ▶ **zerebellaren Symptomen**, pyramidalen und/oder extrapyramidalen Symptomen und akinetischem Mutismus.

Diagnostik

Klinik.

Definitive Diagnose neuropathologisch durch Biopsie mit Nachweis der Prionprotein-Ablagerungen, ▶ **Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung** (CJK).

Therapie

Keine kausale Therapie bekannt.

Prognose

Nach meist mehrjähriger Latenz verläuft das klinische Bild progredient innerhalb einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 4–6 Monaten tödlich, 90% der Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres.

Prionprotein

Synonyme

Prionen, proteinaceous infectious particles (engl.)

Definition

Endogen pathologisch verändertes Protein, das in akkumulierter Form im ZNS von Tieren und

Menschen mit subakuten spongiformen Enzephalopathien nachgewiesen werden kann.

Grundlagen

Prionen sind infektiöse, nukleinsäurefreie Eiweißpartikel (MG 28000, Ø 4–6 nm), die wahrscheinlich durch Konformitätsänderung eines physiologischen, membrangebundenen Glykoproteins (PrP^c) in die infektiöse Isoform (PrP^{sc}) umgewandelt werden und in kummulierter Form als stab- oder fibrillenförmige zerebrale Ablagerungen die ► **Prionenerkrankung** neuropathologisch charakterisieren.

Die Prionproteine zeichnen sich durch eine ungewöhnliche Resistenz gegenüber Proteasen, Nukleasen, Temperatur, UV- und Röntgenstrahlung sowie chemischen Einflüssen aus.

Prolaktinom

► Adenom, Hypophyse, ► Hyperprolaktinämie

PROMM (proximale myotone Myopathie)

► Myotonie/myotone Syndrome, proximale myotone Myopathie

Pronator-teres-Syndrom

Definition

Chronische mechanische Reizung des N. medianus in seinem Verlauf unter dem M. pronator teres.

Einleitung

Die Schädigung kann als „Beschäftigungslähmung“ bei wiederholten Bewegungen, insbesondere Pro- und Supinationsbewegungen, auftreten. Häufiger findet sich auch ein fibröses Band zwischen tiefem Kopf des M. pronator teres und dem M. flexor digitorum superficialis, welches den N. medianus komprimiert. Außerdem können ein Trauma, Frakturen oder eine Muskelhypertrophie zum Pronator-teres-Syndrom führen [1].

Diagnostik

Klinisch finden sich Schmerzen und eine Überempfindlichkeit im Bereich des M. pronator teres, Sensibilitätsstörungen an der Hand einschließlich des Daumenballens (DD zum ► CTS) und Paresen der medianusversorgten Muskeln mit Aussparung der Unterarmpronator (M. pronator teres ist nicht mitbetroffen). Wichtig ist die Abgrenzung vom Karpaltunnelsyndrom und von einem seltenen anderen proximalen Kompressionssyndrom des N. medianus, dem Syndrom des Struthers'schen Ligaments (M. pronator teres mitbetroffen). Die Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus am Unterarm kann leicht verzögert sein.

Therapie

Lokale Injektionen von Kortikosteroiden können die Schmerzen bessern, tragen aber eher zur diagnostischen Sicherung als zur langfristigen Therapie bei.

gesichert

Die Therapie ist abhängig vom Schädigungsmechanismus. Liegt eine chronische, progrediente Druckschädigung vor, die lokalisatorisch genau zugeordnet werden kann, so sollte eine operative Exploration mit Neurolyse erfolgen. Intraoperativ finden sich häufig beim Durchtritt des Nerven durch die Köpfe des M. pronator teres einschnürende fibröse Muskelränder. Der Erfolg einer Operation wird von einigen Autoren als gut angegeben (bei Olehnik et al. bei 30 von 39 operierten Armen) [2].

Literatur

1. Mumenthaler M, Schliack H (1987) Läsionen peripherer Nerven. Thieme, Stuttgart New York.
2. Olehnik WK, Manske PR, Szerzinski J (1994) Median nerve compression in the proximal forearm. J Hand Surg 19: 121–126.

Propranolol

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Beta-Tablinen® 40 mg, Filmtbl.; Dociton® 10/40/80 Filmtbl., 80/160 Ret.kps.

Wirkungen

Propranolol ist der am meisten verwendete β -adrenerge Rezeptorenblocker (β -Blocker) und

zugleich die Referenz für alle anderen β -Blocker. Propranolol konkurriert mit Noradrenalin und Adrenalin um die Bindungsstellen der β -adrenergen Rezeptoren, ohne den Rezeptor zu stimulieren. Es vermindert oder hemmt damit die Auswirkungen einer Sympathikus-Aktivierung, soweit sie über β -adrenerge Rezeptoren vermittelt werden. Propranolol hat keine Affinität zu α -Rezeptoren. Propranolol und die β -Blocker allgemein bewirken in den meisten Organen eine Hemmung der Sympathikusabhängigen β -Rezeptor-Aktivierung. Dadurch kommt es zu einer verminderten Stimulierung der G-Protein-gekoppelten Adenylatcyclase in den Zellen und folglich zu einer Hemmung des Sympathikus-vermittelten cAMP-Anstiegs mit den jeweils zell- und organspezifischen Konsequenzen. Die Einteilung der β -Blocker erfolgt nach den Kriterien Kardioselektivität, intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA), Membranwirkung und Lipophilie. Der Begriff „Kardioselektivität“ beruht darauf, dass die erwünschten therapeutischen Wirkungen der β -Blocker über die Blockade des β_1 -Subtyps vermittelt werden, der am Herzen vorherrscht, während die Blockade von β_2 -Rezeptoren eher unerwünschte Wirkungen auslöst. Im Gegensatz zu β -Blockern mit Kardioselektivität wie ► **Atenolol**, Metoprolol und Bisoprolol hat Propranolol keine Selektivität für β_1 -Rezeptoren. Es hat vielmehr eine schwache Selektivität zugunsten des β_2 -Subtyps. Die hohe Lipophilie des Propranolols gestattet eine ausreichende Passage der Blut-Hirn-Schranke und damit ZNS-Wirkungen (s. u.). Die Handels- und Therapieform von Propranolol ist das Hydrochlorid des Racemats. Am Herzen hemmt Propranolol die Sympathikus-bedingte Aktivierung der β_1 -Rezeptoren. Propranolol wirkt dadurch negativ inotrop, senkt die Herzfrequenz, verlangsamt die Erregungsleitung und senkt den Sauerstoffverbrauch. An den Widerstandsgefäßen führt die Blockade der β_2 -Adrenozeptoren zum Wegfall der dilatierenden Komponente des Sympathikus und damit zum Überwiegen der α_1 -Rezeptor-vermittelten Vasokonstriktion. Es kommt also zu einem Anstieg des peripheren Widerstands. Es hat sich jedoch gezeigt, dass unter den therapeutischen Bedingungen der Hypertoniebehandlung dieser Effekt nach einigen Monaten verschwindet und im Allgemeinen keine Einschränkung der Anwendung in der Hypertonie darstellt. An der Bronchialmuskulatur kann die

Blockade der β_2 -Adrenozeptoren durch Propranolol eine Tonuszunahme auslösen, die allerdings nur bei Patienten mit bronchialer Übererregbarkeit klinisch relevant ist. Propranolol senkt den erhöhten Blutdruck. Die antihypertensive Wirkung wird hauptsächlich über die Herzwirkung durch Abnahme des Herzminutenvolumens vermittelt. Außerdem senkt Propranolol die über β_1 -Rezeptoren vermittelte Reninsekretion aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere. Dieser Effekt stellt eine weitere wichtige Komponente der antihypertensiven Wirkung dar. Ob eine präsynaptische β -Rezeptorblockade, die theoretisch eine Abnahme der vasokonstriktorischen Sympathikuswirkung zur Folge hätte, für die antihypertensive Wirkung eine Rolle spielt, ist ebenso unklar wie eine vermutete zentrale Wirkungskomponente.

Resorption

Propranolol wird nach p. o. Gabe fast vollständig resorbiert, unterliegt aber einem hohen first-pass-Effekt, so dass die Bioverfügbarkeit mit großen individuellen und interindividuellen Schwankungen bei ca. $26 \pm 10\%$ liegt. Die Plasmaproteinbindung, hauptsächlich an α_1 -saures Glykoprotein, liegt bei etwa $87 \pm 6\%$. Propranolol passiert die Blut-Hirn-Schranke.

Elimination

Propranolol wird ausschließlich durch Metabolisierung eliminiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–6 h.

Anwendungsgebiete

Propranolol wird zur Behandlung der essentiellen Hypertonie als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva (ACE-Hemmern, Calciumantagonisten, Diuretika) eingesetzt. Eine weitere häufige Anwendung des Propranolols ist die Dauerbehandlung der Angina pectoris. Es ist weiterhin geeignet zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien bei Digitalisüberdosis oder durch Narkosemittel, des Weitwinkelglaukoms und der sympathikotonen Komplikationen der Hyperthyreose, bzw. der thyreotoxischen Krise. Propranolol ist therapeutisch wirksam in der Prophylaxe der Migräne. Propranolol wird zur Behandlung des essentiellen Tremors, sowie zur Unterdrückung der Symptome des „Lampenfiebers“ angewendet.

Dosierung und Art der Anwendung

Bei Hypertonie und Angina pectoris Propranolol-HCl p. o. über längere Zeit, beginnend mit 10–40 mg 3–4-mal täglich und Steigerung bis auf 400 mg/d und mehr. In der Notfall-Medizin bei kardialen Arrhythmien i. v. 1 mg/min, wiederholt in 2 min Abständen bis 10 mg Gesamtdosis, mit Atropin als Antidot zur Vermeidung von Herzstillstand. In der Migräneprophylaxe und Tremortherapie werden Dosen von 3-mal täglich 20–40 mg eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen

Zentralnervöse Beschwerden sind Müdigkeit, Benommenheit, Schlafstörungen, selten depressive Verstimmung, Verwirrtheit, Halluzinationen, psychotische Episoden und Sehstörungen, Kardiovaskuläre unerwünschte Wirkungen sind Bradykardie, Hypotension, kalte Extremitäten oder Raynaud Syndrom. Übelkeit, Erbrechen und andere gastrointestinale Beschwerden treten auf. Störungen der Sexualfunktion (Nachlassen von Libido und Potenz) sind häufig. Alopezie, Myopathien, trockene Augen und Stomatitis werden beobachtet. Bei älteren Patienten sollte besonders auf zentralnervöse Störungen und Störungen der Sexualfunktion sowie auf Minderung der allgemeinen Lebensqualität geachtet werden.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Propranolol soll nicht gegeben werden bei Patienten mit bronchialer Übererregbarkeit (Asthma-Patienten), Sinusbradykardie, Herzinsuffizienz, partiellem AV-Block oder Hypoglykämie.

Wechselwirkungen

Wegen der ausgeprägten metabolischen Eliminierung besteht Wechselwirkung mit Stimulatoren („Enzyminduktoren“, z. B. Rifamicin) oder mit Inhibitoren (z. B. Cimetidin, orale Kontrazeptiva) der Biotransformation, dadurch Gefahr erniedrigter bzw. erhöhter Blutspiegel. Alkohol und Antazida verstärken die Clearance von Propranolol und erzeugen ebenfalls erniedrigte Blutspiegel, Ketanserin dagegen kann die Clearance hemmen. Die Wirkung von Antiarrhythmika wird verstärkt, Prenylamin oder Verapamil sollten nicht zusammen mit Propranolol gegeben werden. Wegen der β_2 -Blockade ist Vorsicht bei Kombination mit oralen Antidiabetika (Typ II Diabetes) angezeigt. Bei gleichzeitiger

Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Indometacin, Acetylsalicylsäure) kann es zur Abschwächung der hypotensiven Wirkung des β -Blockers kommen. Die Überdosierungssymptome bestehen im Wesentlichen in verstärkt auftretenden Wirkungen wie bei therapeutischen Dosierungen: starke Bradykardie, Gefahr des AV-Blocks, Herzinsuffizienz, starker Blutdruckabfall, Bronchospasmus und zentral-depressive Effekte. Als primäre Maßnahme wird die Magenspülung empfohlen. Wenn Magenspülung nicht sinnvoll oder durchführbar ist, wird Atropin 1–2 mg (oder auch mehr) i. v. empfohlen, dabei besteht jedoch die Gefahr von Bradykardie und Hypotension. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, sollte hoch dosiert Glucagon 5–10 mg als Bolus und, falls erforderlich, anschließend als Infusion 1–5 mg/h oder darüber gegeben werden, bis eine deutliche Besserung eintritt. Auch Dobutamin oder Isoprenalin werden zur Beherrschung der Hypotension verwendet. Von letzterem können zur Abschwächung der β -Blockade hohe Dosen notwendig sein. Bei Bronchospasmen infolge Überdosierung sind Aminophyllin i. v. oder Salbutamol als Aerosol oder i. v. angezeigt.

Propulsion

Synonyme

Anteropulsion

Definition

Antonym zu ► **Retropulsion**.

Propyphenazon

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Norgesic® N Drg., Optalidon® N Drg.

Wirkungen

Propyphenazon besitzt analgetische, antipyretische und geringe antiphlogistische Wirkungen. Seine Potenz hinsichtlich dieser Wirkungen entspricht der des Metamizols und übertrifft die des Phenazons.

Resorption

Propyphenazon wird nach p. o. Gabe langsam absorbiert. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 10%.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Propyphenazon beträgt 1,5–2,5 h. Die Ausscheidung erfolgt metabolisch. Die Metaboliten werden nach Glucuronidierung und Sulfatierung renal ausgeschieden.

Dosierung und Art der Anwendung

Leichte bis mittelstarke Schmerzen sowie Fieber. Die Einzeldosis beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren 500–1000 mg p. o. (maximale Tagesdosis 4000 mg).

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen des Propyphenazons sind denen des ▶ **Phenazons** und ▶ **Metamizols** ähnlich. Im Vordergrund stehen allergische Reaktionen (Haut und Schleimhäute betreffend). Schock und Agranulozytosen sind beschrieben worden. Die fehlende Nitrosaminbildung im Magen und die damit verringerte Gefahr der Entstehung von Magenkarzinomen hat zum Ersatz von Aminophenazon durch Propyphenazon geführt.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Propyphenazon darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Pyrazolderivate und Phenylbutazon sowie bei akuter hepatischer Porphyrie, genetisch bedingtem Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel. Eine relative Kontraindikation besteht bei Patienten mit Asthma bronchiale, chronischen Atemwegsinfektionen (besonders in Verbindung mit Rhinitis allergica) oder Überempfindlichkeit gegen Analgetika und Antiphlogistika (ärztliche Kontrolle). Propyphenazon sollte in den letzten 6 Wochen der Schwangerschaft nicht und in den ersten 3 Monaten nur nach ärztlicher Konsultation eingenommen werden. Da Propyphenazon in die Muttermilch übergeht, ist die Anwendung während der Stillzeit kontraindiziert. Wie bei den anderen Pyrazolderivaten treten bei einer Intoxikation mit Propyphenazon vor allem zentralnervöse Störungen auf.

Prosenzephalie

Synonyme

Alobare ▶ **Holoprosenzephalie**

Definition

Teilsymptom der Holoprosenzephalie mit nicht geteiltem, zu kleinem Vorderhirn und Fusionierung der Thalami über die Mittellinie.

Prosodie

Definition

Kommt von Prosodik, der Lehre von der Behandlung der Sprache im Vers. Prosodie bezeichnet das Verhältnis zwischen Ton und Wort (griech. pros = zu, Gesang).

Einleitung

Zum Gegenstandsbereich der Prosodie gehören linguistische und paralinguistische Merkmalsysteme. Hierzu gehören die Intonation, die Lautheit und die Quantität mit ihren akustischen Manifestationen Grundfrequenz, Intensität und Dauer.

Ein Prosodieverlust zusammen mit einer Hypophonation ist typisch für das ▶ **Parkinson-Syndrom**.

Prosopagnosie

▶ **Agnosie**

Protamin

Synonyme

Protaminsulfat, Protaminchlorid

Zubereitungen

Lösung zur intravenösen (Protamin 1000) bzw. intramuskulären (Protamin 5000) Injektion.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Protamin 1000/-5000 Roche® Injektionslösung, 1 Ampulle enthält 5 ml.

Wirkungen

- Basisches Protein, das mit Heparinmolekülen einen inaktiven Komplex bildet und so die Heparinwirkung antagonisiert.
- Ohne die gleichzeitige Gabe von Heparin wirkt auch Protamin gerinnungshemmend durch Hemmung der Fibrinpolymerisation (Cave: Überdosierungen).

Wirkungsverlauf

Die Wirkung setzt 30–60 s nach i. v. Gabe ein. Die Elimination ist über einen graduellen Abbau möglich, wobei Heparin wegen seiner Halbwertszeit von 1–2 h wieder frei werden kann.

Pharmakologische Daten

1 mg Protamin antagonisiert 80–100 IE Heparin (1 ml Protamin Roche neutralisiert 1000 IE Heparin).

Anwendungsgebiete

- Schwere und lebensbedrohliche Blutungen nach Heparin-gabe.
- Inaktivierung von Heparin nach extrakorporaler Zirkulation.

Dosierung/Anwendung

- Intravenöse Gabe.
- Einzeldosis maximal 50 mg.
- Titrationsantagonisierung unter engmschiger Kontrolle der Gerinnungsparameter.

Unerwünschte Wirkungen

- Anaphylaktische Reaktionen: Blutdruckabfall, Schock.
- Bei Überdosierung: Blutungsgefahr durch Hemmung der Fibrinvernetzung.

Todesfälle sind möglich. Gefährlich sind anaphylaktische Reaktionen, z. T. durch zu rasche Injektion und durch Begleitsubstanz, wohl durch Komplement-Vermittlung. Eine Sensibilisierung durch vorausgehende Verwendung von Protamin-Zink-Insulin erhöht das Risiko etwa 40fach, insbesondere bei höherer Dosis als 50 mg. Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen aufgrund toxischer Schäden am Myokard und Erregungsleitungssystem. Lungenödem durch pulmonale Hypertension und erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Protamin sowie gegen Fischantigene.

Bewertung

Strenge Indikationsstellung.

Protein C/S

Definition

Protein C und Protein S sind Vitamin K-abhängige Plasmaproteine, die von der Leber synthetisiert werden und an der Gerinnungshemmung beteiligt sind (Inhibitoren des Gerinnungssystems).

Grundlagen

Protein C:

- Wird in Anwesenheit von Thrombin aktiviert (Protein C/a) und zerstört die aktivierten Gerinnungsfaktoren VIIIa und Va.
- Protein C/a fördert die Freisetzung von ▶ Gewebefibrinolyseaktivator (t-PA).
- Normbereich: 60–120%, (in etwa) 2–6 mg/dl.

Protein S:

- Bildet mit Protein C einen Komplex, wodurch die Wirkung von Protein C verstärkt wird.
- Synthese nicht nur in der Leber, sondern auch im Knochenmark und in Endothelzellen.
- Normbereich: 60–120%, (in etwa) 20–25 mg/dl.

Protein C/S, Mangel

Definition

Mangel der Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S.

Einleitung

Ätiologie:
Angeboren:

- Häufigkeit Protein C: ca. 1:300.
- Häufigkeit Protein S: Vermutlich noch häufiger.

Erworben:

- Vitamin K-Mangel.
- Cumarintherapie.
- Lebersynthesestörung (Leberinsuffizienz).
- Niereninsuffizienz.
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.
- Polytrauma.

Pathophysiologie:

Durch fehlende Inhibierung des Gerinnungssystems bewirkt ein Mangel an Protein C und/oder Protein S die Ausbildung von venösen und auch arteriellen Thromben.

Klinik:

Vermehrte Neigung zu Thrombosen (tiefe und oberflächliche) einschließlich Sinusvenenthrombosen sowie dadurch bedingte Thrombembolien.

Selten auch arterielle Verschlüsse.

Diagnostik

- Bestimmung der Konzentration von Protein C und S im Serum (Zitratblut).
- Problematik: Die untere Grenze des Normbereichs ist nicht klar definiert; man geht davon aus, dass Werte unterhalb von 60% des Normbereichs als pathologisch einzuordnen sind.
- Cave: Durch Therapie mit Heparinen (auch „low dose“) und Cumarinen wird das Ergebnis verfälscht.

Therapie

- Bei erworbenem Protein-C/-S-Mangel Behandlung der Grundkrankheit, ggf. zusätzlich Antikoagulation (Einzelfallentscheidung).
- Primärprophylaxe: Bei Nachweis eines angeborenen Protein-C- und/oder -S-Mangels ist eine Langzeitprophylaxe mit Cumarinen (orale Antikoagulation) zu diskutieren (Nutzen-Risiko-Abwägung).
- Sekundärprophylaxe: In der Akutphase eines thrombotischen oder thrombembolischen Ereignisses aufgrund der besseren Steuerbarkeit intravenöse Antikoagulation mit Heparin (Heparinwirkung ist nicht beeinträchtigt), später Umstellung auf orale Antikoagulation.

Bewertung

► Protein C/S, Resistenz.

Protein C/S, Resistenz

Synonyme

► APC-Resistenz

Definition

Durch Punktmutation des Gerinnungsfaktors V (► Faktor-V-Leiden-Mutation) ist der aktivierte Faktor V (Va) resistent gegenüber der proteolytischen Wirkung von aktiviertem Protein C.

Einleitung

- Klinisch: Vermehrte Neigung zu venösen Thrombosen und Thrombembolien.
- Risikofaktor für paradoxe Embolien bei kardialem Rechts-Links-Shunt (offenes Foramen ovale).

Diagnostik

- Bestimmung der Konzentration von Protein C und S im Serum zum Ausschluss eines Protein-C/-S-Mangels.
- Funktionelle Testung der APC-Resistenz.
- Bei pathologischer APC-Resistenz: Genetische Testung auf eine Faktor-V-Leiden-Mutation.

Therapie

- Eine längerfristige Sekundärprophylaxe mit Cumarinen (orale Antikoagulation) nach thrombembolischen Ereignissen ist unter Nutzen-Risiko-Abwägung zu diskutieren, ggf. auch lebenslang.
- Die Indikation zur Primärprophylaxe ist umstritten.
- Paradoxe Embolien: Evtl. Schirmchenverschluss des offenen Foramen ovale, vor allem bei jungen Patienten.

Bewertung

- Sehr seltene Ursache für Schlaganfälle.
- Routinemäßige Testung nicht gerechtfertigt.
- Bestimmung außerhalb der Akutphase eines Schlaganfalls, in der Akutphase falsch pathologische Werte möglich.
- Bestimmung sinnvoll bei jungen Schlaganfallpatienten mit positiver Familienanamnese.

Prothrombin

Synonyme

(Gerinnungs-) Faktor II

Definition

Prothrombin (Faktor II) ist Bestandteil des körpereigenen Gerinnungssystems und wird durch Aktivierung durch den Faktor Xa in Thrombin umgewandelt (Faktor IIa). Thrombin bewirkt zum einen die Ausbildung von Fibrinmonomeren aus Fibrinogen, zum anderen unterstützt es durch Aktivierung des Faktors XIII (zu Faktor XIIIa) die Vernetzung der instabilen Fibrinmonomere zu einem stabilen Fibrinpolymer. Eine Prothrombin-Mutation führt zu einem erhöhten Risiko, insbesondere von venösen Thromben.

Grundlagen

Siehe Abb. 1

ender Rissbildung des Faserringes ohne Vorfall von Bandscheibengewebe in den Spinalkanal.

Protrusio bulbi

Synonyme

Exophthalmus

Differenzialdiagnose

Beim Vorliegen eines Exophthalmus muss differenzialdiagnostisch an eine ► **endokrine Orbitopathie** oder an Raumforderungen (Tumor, Entzündung, ► **Pseudotumor bulbi**) gedacht werden. Ein erhöhter Retropulsionswiderstand bei manueller Bulbuskompression spricht eher für eine orbitale Raumforderung, während eine Lidretraktion (Dalrymple-Zeichen) eher für eine endokrine Orbitopathie spricht.

Protrusio

Grundlagen

1. Protrusio bulbi (=Exophthalmus), ein- oder beidseitige Vordrängung des Augapfels, meist mit Bewegungseinschränkung, z. B. bei endokriner Orbitopathie, retrobulbären Prozessen (► **Sinus cavernosus**, **Fistel**, Tumor, Entzündung).
2. Protrusio von Bandscheibengewebe, Vorwölbung des Nucleus pulposus mit beginn-

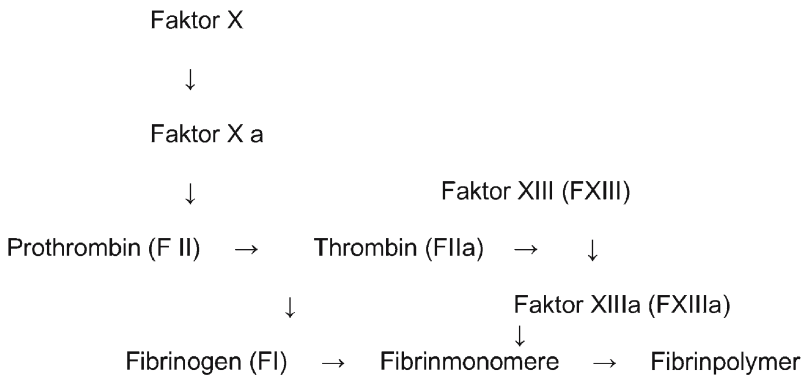
Pseudoaneurysma

Definition

Durch Hämorrhagien zwischen Lamina media und Lamina subadventitia hervorgerufene Aus-sackung der Adventitia nach außen, ► **Dissek-tion**.

Grundlagen

Kommt es bei einer Dissektion zu einem Pseudoaneurysma und steht dieses mit dem wahren



Prothrombin. Abb. 1: Körpereigenes Gerinnungssystem (Endstrecke)

Gefäßlumen in Verbindung, können sie als Emboliequelle wirken. Über eine neuroradiologische Intervention mit Einbringen eines Stents muss im Einzelfall entschieden werden. In der Regel ist die Spontanprognose günstig.

Pseudodemenz

Definition

Kognitive Störungen als Begleitsymptomatik einer depressiven Episode oder einer manifesten Depression.

Einleitung

Überlagerung von affektiven und kognitiven Störungen, gerade im höheren Alter, sind vieltalig und die zugrunde liegende Erkrankung kann, nicht nur wegen einer etwaigen Komorbidität, mitunter schwer zu differenzieren sein. Dieser Zusammenhang ist am besten bei der ► **Alzheimer-Erkrankung** untersucht worden (Tab. 1).

Therapie

Die Pseudodemenz ist vornehmlich eine Störung des höheren Alters, häufig bestehen somatische Begleiterkrankungen, z. B. Herzrhythmusstörungen, Lebererkrankungen, renale Eliminationsstörungen. Wegen der in diesem Zusammenhang unerwünschten Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva, wird den neueren Antiidepressiva der Vorzug gegeben.

empirisch

An dieser Stelle kann nur eine Auswahl an Therapeutika vorgestellt werden:

- Moclobemid (Aurorix[®]) 300–600 mg/die. MAO-Hemmer. NW: Unruhe, Verwirrtheit, Übelkeit.
- Trazodon (Thombran[®]) 100–300 mg/die. Serotonerg und noradrenerg. NW: Gewichtszunahme, Müdigkeit, Übelkeit, Priapismus.
- Fluoxetin (Fluctin[®]) 20–60 mg/die. Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. NW: Übelkeit, Erbrechen, Kumulation bei Niereninsuffizienz.
- Paroxetin (Seraxat[®], Tagonis[®]) 20–50 mg/die. Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. NW: Unruhe.
- Mirtazepin (Remergil[®]) 15–60 mg/die. Noradrenalinselektiver Serotoninantagonist. NW: Sedierung, Gewichtszunahme.
- Johanniskraut (Jarsin[®]) 900 mg/die. Phytopharmakon
NW: Cave: In der letzten Zeit wurden Medikamenteninteraktionen bei Johanniskraut beschrieben, die darauf beruhen, dass Johanniskraut in der Leber über Cytochrom P450 metabolisiert wird. Über Abfälle der Blutspiegel bei Theophyllin, Ciclosporin, Warfarin und konjugierten Östrogenen wurde berichtet. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass bei Einnahme von Johanniskraut die Phenprocoumon- und Digitalispiegel sinken. Weiterhin wurde bei gleichzeitiger Einnahme von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ein Serotoninsyndrom beobachtet.

Nachsorge

Zur Diagnosesicherung sollte eine Nachunter-

Pseudodemenz. Tab. 1: Differenzialdiagnose Alzheimer-Demenz – depressive Pseudodemenz

Alzheimer-Demenz	„Pseudodemenz“ bei Depression
Dissimulation von kognitiven Defiziten	Aggravation und detailreiche Selbstbeschreibung von kognitiven Defiziten
Schlechte Testleistungen und Alltagsverhalten entsprechen sich	Gute Alltagskompetenzen (im Gegensatz zu oft schlechtem Abschneiden bei Testuntersuchungen)
Affekt im Frühstadium oft depressiv ausgelekt, in mäßig fortgeschrittenen Stadien eher ausgeglichen	Ausgeprägter, aber oft nicht verbalisierter depressiver Affekt, nächtliches Früherwachen mit Grübeln, Selbstvorwürfe

suchung nach konsequenter mehrmonatiger antidepressiver Therapie erfolgen.

Prognose

Besserung der kognitiven Störungen in 60–80% der Fälle nach konsequenter antidepressiver Therapie.

Pseudohalluzination

► Wahrnehmung, Anomalie

Pseudohypoparathyreoidismus

► Hypoparathyreoidismus

Pseudomyotone Zeichen

Synonyme

Hochfrequente komplex-repetitive Entladungen

Einleitung

Myotone Entladungen bestehen aus hochfrequenten Entladungsserien, deren wesentliches Merkmal ein An- und Abschwellen von Frequenz und Amplitude ist.

Akustisch imponieren die Geräusche wie ein Motorad, das beim Beschleunigen mehrfach aufheult („Kawasaki-Geräusch“). Im Gegensatz dazu bleiben Frequenz und Amplitude der Aktionspotentiale bei den ebenfalls hochfrequenten pseudomyotonen Entladungsserien nahezu konstant. Sie enden abrupt. Man nimmt an, dass pseudomyotone Entladungen im Muskel selbst entstehen. Evtl. führt eine fibrillierende Muskelfaser zur ephaptischen Depolarisation einer oder mehrerer umliegender Muskelfasern. Pseudomyotone Zeichen finden sich vor allem bei chronischer partieller Denervierung. Sie können aber auch bei verschiedenen Myopathien beobachtet werden.

Pseudookklusion

Synonyme

Subtotaler Verschluss, filiforme Stenose, subtotale Stenose, höchstgradige Stenose

Definition

Wichtige Differenzialdiagnose eines Verschlusses der extrakraniellen A. carotis interna ist die subtotale Stenose dieses Gefäßes, da hierbei noch die Möglichkeit einer operativen Revision gegeben ist, während beim Verschluss mit Ausdehnung der Thrombose nach intrakraniell dieses Vorgehen nicht mehr sinnvoll ist.

Grundlagen

Ätiologie:

- Makroangiopathie mit atherosklerotischen Wandveränderungen.
- Kardiale Embolie mit Thrombus in der A. carotis interna.
- Dissektionen.

Diagnostik:

Duplexsonographie

- Kriterien für einen Verschluss:
 - Fehlende Farbkodierung.
 - Fehlendes Flusssignal trotz guter Darstellbarkeit des Gefäßlumens über mindestens 2 cm.
 - Häufig Stumpfsignal.

Pseudookklusion:

- Farbfüllung zwischen den beiden Gefäßwänden auf einer Strecke von mindestens 1,5–2 cm (ggf. durch Einsatz von Echokonttrastverstärkern nachweisbar).
- Pathologisches Flusssignal (verminderte Pulsatilität oder fehlende Diastole, sog. Del-tasignal), aber Signal variabel.
- Problem: Eine definitive Unterscheidung zwischen Verschluss und „subtotaler Stenose“ ist duplexsonographisch nicht möglich, da sehr geringe Restflüsse unterhalb der technischen Nachweisgrenze liegen können.

MR-Angiographie:

- Nicht ausreichend zur Differenzialdiagnose, da sich aus technischen Gründen eine subtotale Stenose im MR fälschlicherweise als Verschluss zeigt.

Konventionelle Angiographie mit später Phase:

- Goldstandard.
- Zuverlässige Unterscheidung zwischen Verschluss und subtotaler Stenose.

Therapie

Operation.

Pseudotabes

Definition

Liegt beim Schädigungsmuster einer Polyneuropathie eine auffällige Bevorzugung der Tiefensensibilität mit sensibler Ataxie vor, so wird manchmal auch von einer Pseudotabes gesprochen.

Die Pseudotabes wird unter anderem bei der ▶ diabetischen, der ▶ alkoholtoxischen oder bestimmten Formen der ▶ paraproteinämischen Polyneuropathie beobachtet.

Pseudotumor orbitae

Definition

Der Pseudotumor orbitae ist eine idiopathische Entzündung einzelner Strukturen der Orbita oder des gesamten orbitalen Gewebes.

Einleitung

Man unterteilt je nach Histologie in einen lymphoiden, granulomatösen und sklerosierenden Typ. Klinisch imponiert ein schmerzhafter Exophthalmus. Die Genese der Erkrankung bleibt letztendlich noch unklar.

Diagnostik

Wichtig ist der Ausschluss anderer raumfordernder oder entzündlicher Läsionen, die zur Protrusion bulbi führen können, mittels MRT. Laborchemisch sollte eine Kollagenose oder Riesenzellarteriitis ausgeschlossen werden.

Therapie

Die Therapie erfolgt nach Diagnosestellung mit Kortikoiden.

Pseudoxanthoma elasticum

Synonyme

Gronblad-Strandberg-Syndrom, Elastorrhaxis generalisata

Definition

Angeborene, systemische, degenerative Bindegeweberkrankung mit typischem Befall von Haut, Augen, Herz und Gefäßen.

Einleitung

Ätiologie:

Sehr seltene autosomal-dominant oder -rezessiv vererbte Erkrankung, Mutation vermutlich im MRP 6/ABCC 6 Gen.

Pathophysiologie:

Charakteristischerweise kommt es zur Ausbildung von funktionsgestörtem elastischen Bindegewebe mit Neigung zur Kalzifizierung.

Klinik:

- Hautveränderungen: gelbliche, fleckige, plattenartige, unscharf begrenzte Felder auf der Haut.
- Augenveränderungen: Maculadegeneration, Ausbildung von „angioid streaks“ mit progressiven Sehstörungen.
- Gefäßveränderungen: Vorzeitige Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen, die zu neurologischen Symptomen führen können:
 - Zerebrale Ischämien (zum Teil multipel) aufgrund multilokulärer intra- und extrakranieller Stenosierungen.
 - Intrakranielle Blutungen.

Diagnostik

- Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen eines Pseudoxanthoma elasticum zerebrale Kernspintomographie mit Kernspinangiographie empfohlen zum Nachweis einer möglichen intrakraniellen Beteiligung.
- Extra- und intrakranielle Doppler-/Duplexsonographie zum Nachweis der stenosierten Gefäße.

Therapie

- Bislang keine kausal wirksame Behandlungsmöglichkeit.
- Genetische Beratung betroffener Familien sinnvoll.

Bewertung

- Seltene, chronisch schubweise progredient verlaufende Erkrankung.
- Bei Schwangerschaften und schwerer körperlicher Arbeit Gefahr der Ausbildung von Massenblutungen.

Prognose

Abhängig vom Ausmaß des kardiovaskulären Befalls und der Blutungsneigung am Auge.

PSP (progressive supranukleäre Blickparese)

- ▶ Steele-Richardson-Olszewsky-Syndrom,
- ▶ Parese, progressive

Psychose

Definition

Vorübergehende oder sich stetig verschlechternde psychiatrische Erkrankung oder Abnormalität, bei der es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der psychischen Funktionen kommt. Dabei spielt vor allem gestörter Realitätsbezug, mangelnde Einsicht und Fähigkeit, sich sozialer Norm zu unterwerfen eine große Rolle. Die Abgrenzung zur Neurose ist manchmal schwierig.

Grundlagen

Bei Psychosen unterscheidet man organische bzw. symptomatische von endogenen und zyklischen Psychosen.

1. Organische Psychosen: Exogene, z. B. nach Trauma, Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, alkoholische, durch Drogen induzierte Psychosen.
2. Endogene Psychosen:
 - Schizophrenie.
 - Affektive Psychosen.
 - Paranoide Psychosen.
 - Reaktive Psychosen.
3. Zyklische Psychosen.

Psychose, exogene

Definition

Vorübergehende akute oder subakute Verwirrtheitszustände organischer bzw. exogener Ursache, z. B. nach Trauma, bei Stoffwechselstörungen, Infektionen, Endokrinopathien, Alkohol, durch Drogen (einschließlich Arznei- und Lösungsmittel, Gifte).

Psychose, Korsakow-Psychose

- ▶ Korsakow-Psychose

Psychose, Perniziosa-Psychose

Definition

Auftreten von psychiatrischen Symptomen bei
▶ Vitamin B₁₂-Mangel. ▶ Psychose.

PTA (perkutane transluminale Angioplastie)

Synonyme

Perkutane endoluminale Therapie einer Gefäßengstelle

Definition

Bezogen auf neurologische Interventionen versteht man hierunter die Beseitigung einer Gefäßengstelle der extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Arterien durch Aufdehnung mittels eines über einen Katheter eingeführten Ballons, die durch die Einlage eines Stents ergänzt werden kann.

Grundlagen

- Seit den 70er Jahren angewandtes Verfahren.
- Mehrere kleinere, jedoch keine großen kontrollierten Studien zur Evaluation dieses Verfahrens bei hirnversorgenden Arterien.
- Wichtige Studien mit Daten zur Karotisanangioplastie:
 - a) CAVATAS-Studie, 2001 (insges. 504 Patienten, Beobachtungszeitraum über

3 Jahre): Komplikationsrate und Effektivität der angioplastischen Therapie vergleichbar mit der operativen Behandlung, allerdings in beiden Behandlungsarmen relativ hoch (6,4% für Angioplastie versus 5,9% für operative Behandlung für die Endpunkte Tod und bleibende Behinderung nach Rezidiv-Schlaganfall) [1].

- b) Weitere kleinere Studien: Diethrich et al. 1996 [2], Robbin et al. 1997 [3], Yadav et al. 1997 [4].

Durchführung:

- Punktion der A. femoralis in Lokalanästhesie.
- Verschieben eines Katheters in das betroffene Gefäß (z. B. A. carotis interna).
- Aufdehnung des Gefäßes mittels eines Ballons.
- Ggf. Einlage eines Stents.

Vorteile:

- Geringere Patientenbelastung durch:
 - Verzicht auf eine Vollnarkose.
 - Fehlendes Operationstrauma.
 - Besonders bei Patienten mit hohem Operations- und Narkoserisiko geeignet z. B. alte Patienten sowie Patienten mit erhöhter Komorbidität.
- Prinzipiell auch distal und auch intrakraniell gelegene Stenosen bzw. Stenosen der A. basilaris therapierbar.

Nachteile:

- Bislang noch zu wenig gut evaluierte Daten, die bei geeigneten Patienten die Überlegenheit gegenüber konservativer Therapie oder operativer Revision zeigen.
- Zu wenig Daten bezüglich der Langzeitergebnisse.

Indikation zur Stentangioplastie abhängig von:

- Patient.
- Stenosegrad.
- Stenosemorphologie.
- Stenoselokalisierung.
- Der Stenose zugrunde liegenden Erkrankung.
- Der regionalen zerebralen Durchblutung.
- Alter und Komorbidität.

Kontraindikationen für eine Stentangioplastie:

- Mehr als semizirkuläre Kalzifikationen.

- Größere frische thrombotische Auflagerungen, da höheres Embolierisiko.
- Ausgeprägte Elongation und Dilatation der Gefäße (technisch schwierig).
- Höhergradige, längerstreckige Stenosen.

Fazit:

Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage ist eine Evaluation der perkutanen transluminalen Angioplastie nur schwierig möglich.

Momentan werden mehrere prospektiv randomisierte Studien durchgeführt, mit dem Ziel die Patienten zu selektionieren, die von der endoluminalen Therapie mehr profitieren als von der operativen Revision einer (Karotis-)Stenose.

Die perkutane transluminale Angioplastie von Stenosen der A. basilaris bzw. intrakraniellen Stenosen wird zum jetzigen Zeitpunkt nur experimentell (an Spezialzentren durchgeführt).

Empfehlung:

Perkutane transluminale Angioplastie vorerst nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien an erfahrenen Zentren empfohlen.

Literatur

1. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial (2001). *Lancet* 357 (9270):1729–37.
2. Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB (1996). Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. *J Endovasc Surg* 3 (1):42–62.
3. Robbin ML, Lockhart ME, Weber TM, Vitek JJ, Smith JK, Yadav J, Mathur A, Iyer SS, Roubin GS (1997). Carotid artery stents: early and intermediate follow-up with Doppler US. *Radiology* 205 (3):749–56.
4. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan WD, Fisher WS (1997). Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 95 (2):376–81.

Ptose

Definition

Als Ptose bezeichnet man das Herabhängen eines Oberlides, dass zur Lidspaltenverengung führt (z. B. beim ► **Homer-Syndrom**).

Ptose, „upside-down-ptosis“

Definition

Durch die Lähmung des M. tarsalis inferior bei der Sympathikusläsion des ► **Horner-Syndroms** entsteht das klinische Bild einer „upside-down-ptosis“.

Einleitung

Dadurch dass das Unterlid des betroffenen Auges höher als auf der Gegenseite steht, wird der Eindruck eines Enophthalmus vorge-täuscht.

Grundlagen

Durch Bestimmung der partiellen Thrombo-plastinzeit wird die Funktion der Gerinnungs-faktoren VIII, IX, XI, XII, die am endogenen Weg der Blutgerinnung beteiligt sind, sowie die Faktoren der gemeinsamen Endstrecke von exogenem und endogenem System, die Fakto-ren X, V, II, untersucht.

Normalbereich: 30–45 Sekunden.

Verlängerung/Erhöhung der PTT durch:

- Iatrogen (durch Heparin, nicht durch Heparinoide oder niedermolekulares Heparin).
- Abnahmefehler (Gerinnungsröhrchen nicht vollständig gefüllt).
- Faktorenmangel des endogenen Systems (Hämophilie A und B).
- Willebrand-Syndrom.
- Positives Lupusantikoagulans.

PTT (partielle Thromboplastinzeit)

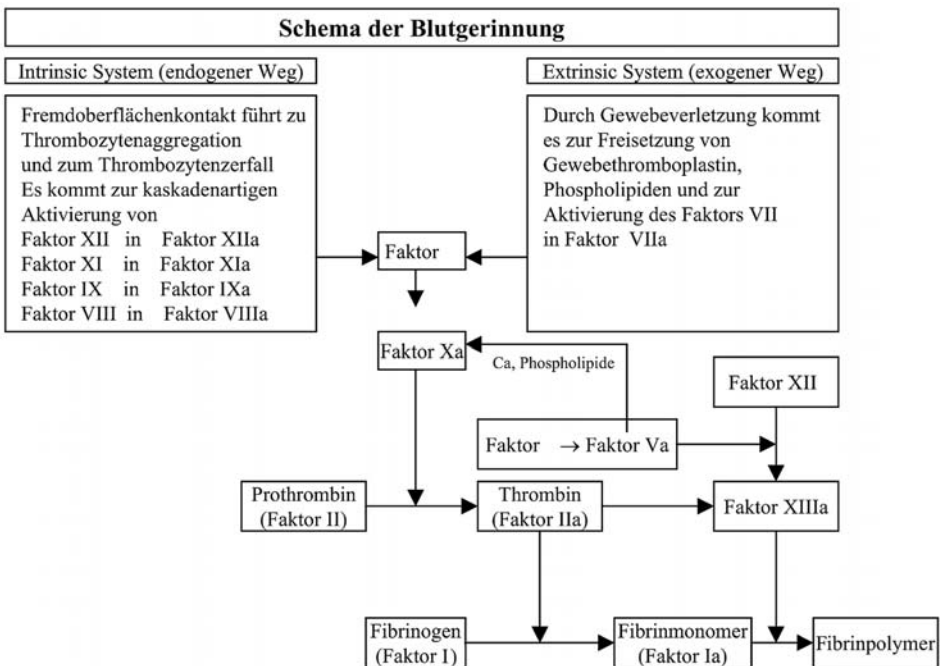
Definition

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) ist ein klinischer Parameter, der die Funktion des intrinsischen Teils (endogener Weg) des Gerinnungssystems untersucht.

Pulfrich-Phänomen

Definition

Dieses Syndrom bezeichnet bei einer Optikus-



PTT (partielle Thromboplastinzeit). Abb. 1: Gerinnungskaskade

neuritis im Rahmen z. B. einer Multiplen Sklerose eine eingeschränkte Fähigkeit zum stereoskopischen räumlichen Sehen.

„Pulseless disease“

Definition

Als „pulseless disease“ wird ein Phänomen bei der Takayasu-Arteriitis bezeichnet. Hierbei findet man einen herabgesetzten oder fehlenden Blutdruck an den oberen Extremitäten und nicht tastbare Radialispulse, obwohl eine Hypertonie vorliegt.

Pupille, Starre (absolute)

Synonyme

► Efferente Pupillenstörung

Definition

Eine absolute Pupillenstörung tritt z. B. bei einer Oculomotoriusparese auf, wobei die Pupille weder auf Licht (ipsilateral) noch auf Konvergenz (kontralateral) reagiert.

Pupille, Starre (amaurotische)

► Afferente Pupillenstarre

Pupille, Starre (reflektorische)

Synonyme

Argyll-Robertson-Pupille

Definition

Eine reflektorische Pupillenstarre liegt dann vor, wenn sich auf einem Auge eine ausgefallene Lichtreaktion zu einer intakten Konvergenzreaktion gesellt. Dies wird typischerweise bei der Neurolyues, aber auch bei der Pupillotonie (Adie-Pupille) beobachtet.

Pupillenreflex

Synonyme

Pupillennervation

Definition

Der Pupillenreflex stellt eine schnelle Reaktion des Auges zur Helligkeitsanpassung und bei Konvergenzbewegung der Bulbi dar.

Grundlagen

Der afferente Teil des Reflexbogens beginnt an den retinalen Photorezeptoren und verläuft über den Nervus und Tractus opticus zur prätektalen Region. Die Efferenzen werden pupillokonstriktorisch über den Edinger-Westphal-Kern und das Ganglion ciliare im N. oculomotorius zum M. constrictor pupillae oder pupillodilatatorisch über den Hypothalamus, das ziliospinale medulläre Zentrum und das Ganglion stellatum zum M. dilatator pupillae geleitet. Die Pupillenkongstriktion ist parasympathisch (Erregung: Miosis, Hemmung: Mydriasis) vermittelt, während die Dilatation der Pupille über den Sympathikus (maximale Pupillenweite) reguliert wird. Die gekreuzte Innervation führt zur konsensuellen Lichtreaktion des kontralateralen Auges bei Belichtung einer Pupille. Die Konvergenzreaktion ist typischerweise bei afferenten Pupillenstörungen nicht beeinträchtigt und kann als Differenzierung einer efferenten Läsion herangezogen werden.

P

Pupillenstarre

Definition

Man differenziert eine ► absolute, ► amaurotische sowie eine ► reflektorische Pupillenstarre (siehe Abb. 1).

Pupillenstörung

Definition

Man differenziert eine ► absolute, ► amaurotische sowie eine ► reflektorische Pupillenstörung.

	Ausgangslage	Direkte Belichtung	Belichtung Gegenseite	Konvergenz	Besonderheiten
Normal	rechts links				
Amaurotische Pupillenstarre	rechts links				Rechts blind
Okulomotoriusläsion (und Ganglionitis ciliaris)	rechts links				Rechts Augenmotilität nur bei Okulomotoriusparese gestört. Kontraktion auf Miotika
"Adie"-Pupille (Pupillotonie)	rechts links				Augenmotilität frei. Tonische Erweiterung nach Konvergenzreaktion
Argyll-Robertson (reflektorische Pupillenstarre)	rechts links				Pupillen oft entrundet
Frühere Optikusläsion	rechts links				Swinging - Flashlight-Test
Atropineffekt	rechts links				Augenmotilität frei. Keine Kontraktion auf Miotika. Rotes Gesicht, psychische Symptome

Pupillenstarre. Abb. 1: Formen der Pupillenstarre

Pupillenstörung, afferente

Synonyme

► Pupille, Starre (amaurotische)

Definition

Eine afferente oder amaurotische Pupillenstörung, z. B. bei Läsionen des Nervus oder Tractus opticus, führt zur fehlenden direkten und konsensuellen Lichtreaktion auf dem betroffenen Auge, während bei Belichtung des anderen Auges der Pupillenreflex auf beiden Seiten normal ist.

Grundlagen

Eine sogenannte relative afferente Pupillenstörung kann im Swinging-flashlight-Test untersucht werden. Dabei erfolgt eine wechselweise Belichtung der Pupillen für jeweils 1 s. Während normalerweise beide Pupillen wegen der wechselnden direkten und konsensuellen Lichtreaktion gleich weit erscheinen, dilatiert die Pupille bei einer afferenten Pupillenstörung. Ursache kann z. B. eine Retrobulbärneuritis sein.

Pupillenstörung, efferente

Synonyme

► Absolute Pupillenstörung

Definition

Eine efferente oder absolute Pupillenstörung tritt z. B. bei einer Oculomotoriusparese durch Schädigung der parasymphatischen Fasern auf, wobei die Pupille weder auf Licht (ipsilateral) noch auf Konvergenz (kontralateral) reagiert. Die Lichtreaktion kann nach aberranter Regeneration wiederauftreten, während eine Rückkehr der Konvergenzreaktion meist ausbleibt.

Pupillenstörung, tonische

Synonyme

► Pupillotonie, Adie-Pupille

Definition

Die Pupillotonie ist durch eine Läsion des Parasympathikus im Ganglion ciliare bedingt.

Grundlagen

Klinisch imponiert eine initial weite Pupille mit extrem schlechter Lichtreaktion, besserer – jedoch tonischer – Konvergenzreaktion (Light-near-Dissoziation) und träger Redilatation. Durch die cholinerge Supersensitivität der postganglionären Rezeptoren erfolgt bei Gabe 1%-Pilocarpin-Augentropfen eine rasche Reaktion. Ursachen der Pupillotonie sind Windpockeninfektionen (bei Kindern), lokale Traumata des Ganglion ciliare oder autonome Neuropathien (GBS, Diabetes mellitus).

Pupillotonie

► Tonische Pupillenstörung, ► ADIE-Syndrom

Puppenkopffänomen

Synonyme

Puppenaugenphänomen

Definition

Zurückbleiben der Bulbi und Blickrichtung entgegen einer passiven Bewegung des Kopfes.


Grundlagen






Das Puppenaugenphänomen ist Korrelat des „okulozephalen Reflexes“ oder besser des „vestibulookulären Reflexes bei Kopfdrehung“. Dieser Reflex ist klinisch bedeutsam, weil er die Funktionsfähigkeit mesenzephaler und pontomedullärer Hirnstammstrukturen prüft. Die kompensatorischen Augenbewegungen bei Kopfdrehung kommen durch Labyrinth- und Nackenafferenzen zustande und können auch auslösbar sein, wenn der vestibulookuläre Reflex auf thermische Spülung ausbleibt. Der Reflex in vertikaler Richtung kann auch von einer reflektorischen Lidhebung begleitet sein.

Purinstoffwechsel, Erkrankungen

Definition

Purinstoffwechselerkrankungen können durch über 20 verschiedene Enzymdefekte innerhalb des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels verur-



R		L	Rückdrift in Mittelstellung nach Latenz: Hirnstamm prinzipiell intakt, aber von supra- tentoriellen Informationen abgekoppelt
			Sehr tiefes Koma, Hirntod?
			Okulomotorius-Parese links
			Blickwendung nach rechts, durch OCR kurz überwindbar, suprapontine Störung
			Blickwendung nach rechts, durch OCR nicht überwindbar, in der Regel Hirnstammläsion

Puppenkopffänomen. Abb. 1: Okulozephaler Reflex (OCR) bei Bewusstseinsstörungen mit unterschiedlicher Lokalisation, Rückdrift der Bulbi

sacht werden, die hauptsächlich autosomal rezessiv, zu einem geringen Teil auch X-chromosomal vererbt werden.

Einleitung

Mindestens 9 Entitäten können neurologische Symptome verursachen, wobei u. a. Mutismus, autistisches Verhalten, epileptische Anfälle und Störungen der Motorik im Vordergrund stehen.

Diagnostik

Die molekulargenetische Diagnostik erlaubt in den meisten Fällen den Nachweis der Gendefekte aus Lymphozyten oder Fibroblasten. Zusätzlich können die Metabolite in Urin, Serum und Liquor bestimmt werden. Eine pränatale Diagnostik ist nur in einigen Fällen möglich.

Therapie

Beim Lesch-Nyhan-Syndrom als bekanntester Erkrankungsentität findet sich aufgrund eines Defekts der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribo-

syl-Transferase (HPRT) bei den betroffenen Kindern eine erhöhte Harnsäure, die über die Ausbildung einer Nephrolithiasis zur Niereninsuffizienz führen kann. Aus diesem Grunde kann der Bildung von Uratsteinen durch Gabe von Allopurinol entgegengewirkt werden. Auf die assoziierte neurologische Symptomatik (Choreatische Bewegungsstörung mit Spastik, Mutismus, Autismus, Dys- bis Anarthrie und epileptische Anfälle) hat dies leider wenig Einfluss, so dass symptomatisch therapiert werden muss.

Purkinje-Zellen, Antikörper

Synonyme

APCA (Anti-Purkinje-Cell-Antibody), PCA (Purkinje-Cell-Antibody)

Definition

Gegen zytoplasmatische oder Kernbestandteile von Purkinje-Zellen gerichtete Autoantikörper.

Grundlagen

Zahlreiche Bestandteile von Purkinje-Zellen dienen als Antigene für Autoimmunreaktionen. Zu ihnen zählen sowohl die zytoplasmatischen Moleküle Calbindin und Zebrin I und II als auch die Membranproteine metabotroper Glutamatrezeptor-1 (mGluR-1) und Glutamattransporter. Klinische Relevanz haben in erster Linie die neuronalen Antikörper bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen (▶ **paraneoplastische Syndrome**) erlangt.

Die wichtigsten zu den Antikörpern gehörenden Antigene sind Yo (APCA-1/PCA-1), APCA-2/PCA-2 und Tr. Mit den Antikörpern sind vor allem folgende Tumoren assoziiert:

- Anti-Yo: Ovarialkarzinom, Uteruskarzinom, Mammakarzinom.
- Anti-APCA-2/PCA-2: Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Morbus Hodgkin.
- Anti-Tr: Morbus Hodgkin.

Als neurologisches Krankheitsbild tritt ganz überwiegend eine subakute bzw. langsam progrediente Kleinhirndegeneration auf, die durch die angeführten Purkinje-Zell-Antikörper angezeigt, aber wahrscheinlich nicht verursacht wird. Eine Serumübertragung der Krankheit gelingt im Tierversuch nicht. Eine antikörperreduzierende Therapie ist ineffektiv. Als Nachweisverfahren für die Antikörper dient vor allem der indirekte Immunfluoreszenz-Test an Primatenkleinhirnschnitten. Westernblot und ELISA werden ebenfalls eingesetzt, eignen sich aber nicht für alle Antikörper (z. B. Anti-Tr).

Purpura

Definition

Multiple Haut- und Schleimhautblutungen unterschiedlicher Größe und Genese.

Grundlagen

Man unterscheidet:

- Petechien: Punktförmige Blutungen.
- Vibices: Streifenförmige Blutungen.
- Sugillationen: Münzstückgroße Blutungen.

- Suffusionen bzw. Ekchymosen: Flächenhafte Blutungen.

Charakteristisch: Durch Glasspateldruck nicht wegdrückbar.

Purpura cerebri

Definition

Multiple, punktförmige, intrazerebrale Blutungen

Grundlagen

Pathophysiologie: Perivaskuläre Ringblutungen um Gefäße der intrazerebralen Mikrozirkulation.

Ätiologie: Multifaktoriell, z. B. bei

- zerebraler Fettembolie durch embolischen Verschluss kleiner Arterien.
- Enzephalitiden mit entzündlichem Befall auch von Venen und Kapillaren (hämorrhagische Enzephalitis).

Purpura Schönlein-Henoch

Synonyme

Schoenlein-Henoch-Syndrom, rheumatoide Purpura, Immunkomplexpurpura

Definition

Unterform einer allergischen Vaskulitis bei der es durch IgA-Immunkomplex-Ablagerungen in den Wänden kleiner Gefäße zu Haut- und Schleimhautblutungen kommt.

Einleitung

Epidemiologie:

Meist im Kindesalter.

Jungen häufiger betroffen als Mädchen.

Ursache:

Hypersensitivitätsvaskulitis im Anschluss an einen Infekt der oberen Luftwege.

Pathophysiologie:

Durch subendotheliale IgA-Immunkomplex-Ablagerungen in den Wänden von Arteriolen, Kapillaren und Venolen kommt es zu Petechien in Haut und Schleimhäuten.

Klinik:

- Patechien und Exantheme der Haut insbesondere der Streckseiten der Beine.
- Gelenkschwellungen.
- Beteiligung des Gastrointestinaltraktes mit kolikartigen Bauchschmerzen und Erbrechen, Patechien der Schleimhäute.
- Nierenbeteiligung: Glomerulonephritis mit Mikro- und Makrohämaturie und in 10–20% Niereninsuffizienz.
- Nervensystem: Kopfschmerzen, EEG-Veränderungen.
- Häufig schubförmiger Verlauf.

Diagnostik

- Charakteristische Anamnese und klinischer Befund.
- Normale Gerinnungsparameter.
- Nachweis zirkulierender Immunkomplexe im Blut.
- Hautbiopsie: Perivaskuläre IgA-Ablagerungen.

Therapie

- Symptomatisch.
- In schweren Fällen ggf. Versuch mit Steroiden oder Immunsuppressiva.

Prognose

In der Regel gut mit selbstlimitierendem Verlauf, jedoch auch schwere Fälle mit Rezidivneigung beschrieben.

Purpura simplex**Definition**

Hämatomneigung nach Bagatelltraumen.

Grundlagen

- Ursache: Fragilität der Hautgefäße.
- Vorkommen: V.a. junge Frauen (Purpura simplex) und ältere Menschen (Purpura simplex senilis).
- Gerinnungsuntersuchungen normal.
- Benigne Erkrankung, keine spezifische Therapie bekannt.

Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische**Synonyme**

TTP, ▶ Moschkowitz-Syndrom

Definition

Trias aus

- Thrombozytopenischer Purpura.
- Hämolytischer Anämie.
- Disseminierten Mikrothromben in kleinen Gefäßen.

Einleitung

Ursache:

Wahrscheinlich autoimmunvermittelte Vaskulitis kleiner Gefäße, z. B. parainfektios oder paraneoplastisch.

Auch durch Medikamente auslösbar, wie z. B. Ticlopidin oder Clopidogrel (4 pro 1 Mio. Behandelte beschrieben).

Vorkommen:

Selten.

Pathophysiologie:

Ausbildung von Mikrothromben, Thrombozytenverbrauch sowie Hämolyse unklarer Genese.

Klinik:

- Nierenbeteiligung: In 50% der Fälle akutes Nierenversagen.
- Thrombozytopenie durch Thrombozytenverbrauch.
- Anämie durch Hämolyse.
- Neurologische Störungen.

Diagnostik

Charakteristische Laborbefunde: Thrombozytopenie, verkürzte Thrombozytenlebenszeit, Anämie, Fragmentozyten im Blutausschlag, erhöhte Retikulozytenzahlen, erhöhtes direktes und indirektes Bilirubin.

Therapie

- Behandlung der Grundkrankheit.
- Symptomatische Therapie: Substitution von Thrombozytenkonzentraten (prophylaktische/therapeutische Substitution), ggf. auch Substitution von Erythrozytenkonzentraten.
- Ggf. Steroide, Immunsuppressiva oder Plasmaaustausch.

Prognose

Abhängig von dem zugrundeliegenden Auslöser.

Pyknolepsie (Absencenepilepsie, Kindesalter)

- ▶ Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)

Pyozephalus

- ▶ Empyem der Großhirnventrikel

Pyramidenbahnzeichen**Grundlagen**

Gruppe pathologischer Reflexe, die auf eine Pyramidenbahnschädigung hinweisen. Am bekanntesten ist das Babinski-Zeichen: Bestreichen des lateralen Randes der Fußsohle führt zu einer tonischen Extension der Großzehe mit Spreizung der übrigen Zehen. Es gibt eine Reihe von Auslösevarianten, z. B. Bestreichen des lateralen Fußrückens (Chaddock), festes Streichen über die Tibiakante (Oppenheim) oder festes Kneten der Wadenmuskulatur (Gordon).

Pyridostigmin**Gebräuchliche Fertigarzneimittel**

Kalymin[®] 10/60 N Tbl., mite, forte 5 mg Inj. lösg.; Mestion[®] 10/60 Drg., 180 retard; 5 Inj. lösg.

Wirkungen

Pyridostigmin gehört mit Neostigmin und Physostigmin zu den reversiblen Cholinesterasehemmern mit parasymphomimetischer Wirkung. Der wesentliche Unterschied zu Physostigmin besteht in einer geringeren Wirkung auf das Herz, einer stärkeren auf die Darm- und die Blasenmuskulatur bei weitgehend fehlenden Wirkungen auf das ZNS. Pyridostigmin ähnelt

somit dem ▶ Neostigmin. Die semistabile Carbamylierung der Acetylcholinesterase durch Pyridostigmin kann einen Schutzeffekt gegenüber der kaum reversiblen Phosphorylierung durch Organophosphate bieten. Pyridostigmin antagonisiert in Dosen von 0,1–0,5 mg/kg KG die Wirkungen von Curare. Dosen von 25 mg/kg vermindern jedoch die Kontraktionskraft unter einer tetanischen Reizung; nach Denerrierung bleibt dieser Effekt aus und belegt dessen Abhängigkeit von einer intakten neuromuskulären Synapse. Ein durch Soman verursachter neuromuskulärer Block kann schon aufgehoben werden, wenn mehr als 5–8% der phosphorylierten Acetylcholinesterase durch Pyridostigmin carbamylt sind.

Resorption

Bei p. o. Appl. von 60 mg treten maximale Plasmakonzentrationen von 25 ng/ml nach 1,5–3 h mit starken interindividuellen Unterschieden und Verzögerungen durch Nahrungsaufnahme auf. Die orale Bioverfügbarkeit wurde zu 7–10% ermittelt und ist etwa 4-mal höher als die von Neostigmin. Die Resorptionshalbwertszeit bei i. m. Gabe wurde mit 2,5 min bestimmt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach p. o. Gabe 1,8–3,3 h, nach i. v. Gabe 1,5 h. Bei älteren Patienten ist die Wirkung auf das 2–3fache verlängert. Ca. 12% des p. o. aufgenommenen Pyridostigmins werden im 24 h-Sammelurin ausgeschieden. Pyridostigmin wird vorwiegend in der Leber hydrolysiert und bis zu 5% innerhalb von 24 h im Harn ausgeschieden. Eine präsystemische Metabolisierung ist wahrscheinlich.

Anwendungsgebiete

Pyridostigmin wirkt länger als Neostigmin und hat weniger muscarinerge Wirkungen. Pyridostigmin ist das am häufigsten eingesetzte Basismedikament zur symptomatischen Therapie der Myasthenia gravis. Die gebräuchliche Dosis von 40–480 mg/d p. o. führt bei Verteilung auf 4–5 Einzeldosen zu stabilen Blutspiegelprofilen. Die Wirkung beginnt bei Blutspiegeln ab 5 ng/ml und ist oberhalb 40 ng/ml nicht mehr zu steigern. Zwischen Blutspiegeln und Wirkung besteht nur eine weitläufige Korrelation. Bei myasthenischen Krisen oder operativen

Eingriffen wird Pyridostigmin als Dauerinfusion von 1 mg/h dosiert. In gleicher Dosis kann es auch zur Behandlung der Darm- und der Blasenatonie und der Refluxösophagitis verwendet werden. Pyridostigmin wird als Adjuvans bei der Therapie von Organophosphatvergiftungen verwendet. Die Gabe von 30 mg in Intervallen von 8 h, die zu einer Carbamylierung von 20–40% der Erythrozytencholinesterase führen, wird als ausreichend angesehen. Als Basistherapie der Organophosphatvergiftung werden Antikonvulsiva, Atropin und Oxime verwendet. Als Antidot nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien werden initial 2–5 mg i. v. zusätzlich mit 1 mg Atropin gegeben. Diese Dosis kann nach 10 min wiederholt werden. Pyridostigmin dient zur Diagnose eines Wachstumshormonmangels, wobei im Provokationstest mit 60 mg Pyridostigmin p. o. ein Ausbleiben des GH-Anstiegs über 7–10 µg/ml Blut ein positives Ergebnis anzeigt.

Unerwünschte Wirkungen

Unter einer Pyridostigmintherapie steigt der Acetylcholinrezeptor-Antikörper in den Subklassen IgG1 und IgG3 signifikant an. Subjektive unerwünschte Wirkungen wie Müdigkeit und schwere Augenlider treten bei ca. 50% aller Behandelten in den ersten 2–3 h ohne Korrelation zum jeweiligen Plasmaspiegel auf. Bei der Therapie der Myasthenia gravis treten bei ca. 1% der Behandelten Rhythmusstörungen, Verschlechterungen von obstruktiven Atemwegserkrankungen und hypotensive Episoden auf, die durch Parasympatholytika, weniger durch β -Mimetika beeinflussbar sind. Magenbeschwerden treten bei ca. 50% aller Behandelten in den ersten 2–3 h ohne Korrelation zum jeweiligen Plasmaspiegel auf. Muskelfaszikulationen bei 50% aller Behandelten in den ersten 2–3 h bei Plasmaspiegeln oberhalb 100 ng/ml.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Bei mechanischen Verschlüssen von Verdauungs- und Harnwegen sowie bei spastischer Bronchitis wird Pyridostigmin nicht verwendet. Degenerative und entzündliche Veränderungen des Reizleitungssystems sowie eine Therapie mit Digitalisglykosiden, Calciumant. und Betablockern sind relative Kontraindikationen.

Wechselwirkungen

Pyridostigmin wird durch Atropin und analoge

Parasympatholytika und Antihistamine mit anticholinergem Wirkung (Diphenhydramin) antagonisiert. Phenothiazine hingegen potenzieren seine Toxizität, ähnlich wie Morphinderivate und Barbiturate.

Akute Toxizität

Muscarinähnliche Symptome sind Speichelfluss, Bronchospasmus, Schweißsekretion, Magen-Darm-Motilitäts-Störungen, Bradykardie und Kreislaufkollaps. Nicotinähnliche Symptome sind Muskelfaszikulationen, Spasmen und Lähmungen ► **cholinerge Krise**.

Pyridoxin

Wirkungen

Vitamin B₆ ist ein wasserlösliches Vitamin, das in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5'-phosphat, PALP) als Coenzym einer Vielzahl von Enzymen in den gesamten nichtoxidativen Stoffwechsel der Aminosäuren eingreift. Vitamin B₆-abhängige Enzyme sind durch Decarboxylierung an der Bildung physiologisch aktiver Amine (z. B. Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin, Tyramin), durch Transaminierung an anabolen und katabolen Stoffwechselfvorgängen (z. B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Im Rahmen der Synthese des Hämoglobins katalysiert Vitamin B₆ die α -Amino- β -ketoacidpinaurebildung.

Wirkungsverlauf

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin werden im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und mit einem Maximum innerhalb von 2–5 h renal ausgeschieden. Das Hauptausscheidungsprodukt ist die 4-Pyridoxinsäure und im Blut zu nahezu 80% an Protein gebunden.

Anwendungsgebiete

Therapie oder Prävention von klinischen Vitamin B₆-Mangelzuständen verschiedener Ursachen, sofern diese ernährungsmäßig nicht behoben werden können. Ein derartiger Vitamin B₆-Mangel kann insbesondere als Folge längerer Fehlernährung und chronischen Alkoholismus, bei schweren fieberhaften Erkrankungen, als Folge einer Dauerhämolyse sowie bei genetisch

bedingten Störungen im Tryptophanstoffwechsel auftreten. Gesteigerter Bedarf während Schwangerschaft und Laktation kann ursächlich ebenso verantwortlich sein wie der langfristige Gebrauch hormonaler Kontrazeptiva oder die Anwendung von Isoniazid. Daraus resultierende Mangelsymptome (z. B. hypochrome mikrozytäre Anaemien, Krämpfe bei Neugeborenen und Säuglingen) lassen sich durch Vitamin B₆-Gaben positiv beeinflussen.

Dosierung und Art der Anwendung

Zur Prophylaxe eines Vitamin B₆-Mangels sind peroral Dosen bis zu 5 mg täglich sinnvoll. Zur peroralen Therapie schwerer Vitamin B₆-Mangelzustände (sowie nach Anwendung Hydrazid-haltiger Arzneimittel) sind tägliche Gaben bis zu 300 mg angezeigt (in Einzelfällen auch höher). Die perorale Therapie von Vitamin B₆-Mangel bedingten Krämpfen im Neugeborenen- und Säuglingsalter wird mit Dosen zwischen 0,5 und 4 mg/kg KG durchgeführt. Bei parenteraler Therapie werden Dosen bis 300 mg/d verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen

In dem empfohlenen Dosisbereich sind keine unerwünschte Wirkungen bekannt.

Wechselwirkungen

Hohe Dosen von Vitamin B₆ können die Wirkung von L-Dopa abschwächen. Wechselwirkungen bestehen ebenfalls zu INH, D-Penicillamin und Cycloserin, die sich in Form von Neuropathien bemerkbar machen können.

Bei längerer täglicher Einnahme (mehr als 2 Monate) von Pyridoxin im Dosierungsbereich über 1 g sind neurotoxische Nebenwirkungen nicht auszuschließen

Pyridoxin-Mangel

Synonyme

Vitamin B₆-Mangel

Definition

Durch Pyridoxinmangel verursachtes Syndrom mit Inappetenz, Erbrechen, Dermatitis, Polyneuropathie oder Krampfanfällen (insbesondere bei Säuglingen).

Einleitung

Prädisponierend sind Alkoholismus, Resorptionsstörungen, Therapie mit Isoniazid, Cycloserin oder D-Penicillamin. Ein isolierter Pyridoxinmangel ist selten, meist kombinierte Defizienz der B-Vitamin-Gruppe.

Diagnostik

Nachweis eines verminderten Pyridoxalphosphatspiegels im Serum, reduzierte Pyridoxinsäureexkretion im Urin.

Therapie

Krampfanfälle bei Säuglingen/Kindern: Substitution von Pyridoxinhydrochlorid (z. B. Benadon[®]), z. B. initial 100–150 mg p. o., dann 10 mg/die auf Dauer. Polyneuropathie: 200–300 mg/die p. o. oder i. v. Cave: Überdosierung über längere Zeit (vermutlich schon ab 300 mg/die) kann zu einer vorwiegend sensiblen Polyneuropathie führen.

Prognose

Krampfanfälle sistieren unter Therapie sofort, eine Polyneuropathie bildet sich oft nur langsam und unvollständig zurück.

Pyrimethamin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Daraprim[®], Tbl.

Wirkungen

Pyrimethamin (PYR) wurde 1951 als Malaria-Prophylaktikum eingeführt. Aufgrund häufiger Resistenzen gegen PYR hat sich die Kombination mit Sulfonamiden wie z. B. Sulfadoxin (SDX) durchgesetzt. PYR hemmt selektiv die Dihydrofolatreductase der exoerythrozytären Schizonten (in der Leber) und der erythrozytären Schizonten von Malariaerregern. Durch Kombination mit Sulfonamiden oder Sulfonen wird die Wirkung auf den Folsäurestoffwechsel potenziert. Von großer Bedeutung ist die Wirkung auf Toxoplasma gondii zur Therapie der Toxoplasmose. Auch hier kommt in den meisten Fällen die Kombination von PYR mit Kurzzeit-Sulfonamiden (z. B. Sulfadiazin) zur Anwendung.

Resorption

PYR wird nach peroraler Gabe langsam, aber fast vollständig resorbiert. Die PYR-Werte nach Gabe von Kombination mit Sulfadoxin liegen in der gleichen Größenordnung wie nach Gabe von PYR allein. Die Proteinbindung liegt bei 87%. In der Cerebrospinalflüssigkeit erreichen die Konzentrationen 1/10–1/4 des Plasmaspiegels.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 83 ± 14 h und ist weitgehend unabhängig von der applizierten Dosis. Die Ausscheidung erfolgt vor allem renal. Im Urin sind mindestens 16 Metaboliten nachgewiesen und es findet sich nur noch wenig unverstoffwechseltes PYR.

Dosierung und Art der Anwendung

Für die Malariaphylaxe wird PYR (25 mg) + Sulfadoxin (=SDX) (500 mg) 1-mal/Woche von 1 Woche vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet, heute nicht mehr empfohlen, wohl aber als Notfallmedikament (Standby) (1×75 mg PYR + 1.500 mg SDX) in Gebieten mit vorwiegend *P. falciparum* und ohne Multi-resistenz. Wegen sich stets verändernder Resistenzlage sind aktuelle Empfehlungen z. B. der WHO oder der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft unbedingt zu beachten. Akute Toxoplasmose bei Erwachsenen (einschließlich Schwangerschaft nach der 20. Schwangerschaftswoche): Kombination von PYR mit Kurzzeitsulfonamid (z. B. Sulfadiazin) oder auch Langzeitsulfonamid (z. B. Sulfadoxin). Die Dosis für PYR beträgt am 1. Tag

50 mg–75 mg anschließend für 3–4 Wochen 25 mg PYR/d (z. T. werden auch 0,5–1 mg/kg/d empfohlen). Zur Behandlung von Toxoplasmose des ZNS bei AIDS-Patienten 150 mg PYR/d für 3 (2–4) Wochen Kombination mit Clindamycin 2,4 g/d und Spiramycin 9 Mill. IE/d dann Erhaltungstherapie 50 mg PYR + 1.000 mg SDX/Woche.

Unerwünschte Wirkungen

Vor allem bei hohen Dosen Depression der Hä-mopoese, (z. T. als Folge von Folsäuremangel) megaloblastische Anämie, Leukopenie, Trombozytopenie und Pantzytopenie, Appetitlosigkeit, Erbrechen, atrophische Glossitis. Bei der normalerweise angewandten Kombination von PYR mit SDX oder anderen Sulfonamiden oder Sulfonen kommt es weit häufiger zu unerwünschte Wirkungen die im Wesentlichen durch SDX bedingt sind. Bei Folsäuremangelerscheinung (vor allem bei Toxoplasmose-Therapie) ist supportive Gabe von Folin-säure (Leukovorin) erforderlich.

Anwendungsbeschränkungen

Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, Schwangerschaft. Nicht mit anderen Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren (z. B. Trimethoprim oder Methotrexat) kombinieren.

Wechselwirkungen

Potenzierende Wirkung mit Sulfonamiden (Sulfadoxin) und Sulfonen, additive Wirkung bei Kombination z. B. mit Chloroquin, Mefloquin.