

Abciximab

Definition

Abciximab ist ein monoklonales Antikörperfragment.

Zubereitung

ReoPro[®] Infusionslösungskonzentrat.

Wirkungen

Abciximab gehört zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer. Abciximab bindet selektiv an GpIIb/IIIa-Rezeptoren, die durch strukturelle Veränderungen nach Aktivierung der Thrombozyten auf deren Oberfläche verfügbar werden. Der GpIIb/IIIa-Rezeptor ist plättchenspezifisch und vermittelt die durch alle physiologischen Agonisten induzierte Plättchenaggregation, hat aber keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Plättchenadhäsion. Durch die Bindung von Abciximab wird insbesondere die Bindung von Fibrinogen und des von Willebrand-Faktors, die für die Plättchenaggregation von entscheidender Bedeutung sind, sowie von anderen adhäsiven Molekülen wie Fibronectin und Vitronectin an den GpIIb/IIIa-Rezeptor verhindert. Abciximab bindet schnell und selektiv mit hoher Affinität an die GpIIb/IIIa-Rezeptoren und führt dadurch zu einer konzentrationsabhängigen Hemmung der Plättchenaggregation. Die Bindung des Antikörpers an die Thrombozyten ist reversibel. Zwischen der Anzahl der durch Abciximab blockierten GpIIb/IIIa-Rezeptoren und der Hemmung der Plättchenaggregation besteht eine sehr gute Korrelation; eine nahezu vollständige Hemmung der Aggregation wird erreicht, wenn 80% oder mehr Rezeptoren blockiert sind. Eine Blockade von mindestens 80% der Rezeptoren wird unmittelbar nach der i. v. Bolusinjektion von Abciximab in einer Dosis von 0,25 mg/kg erreicht. Die Re-

zeptorblockade ist reversibel und sinkt 24 h nach Injektion auf ca. 50% des anfänglichen Niveaus. Abciximab hemmt signifikant die durch den Gewebefaktor in Gegenwart von Plättchen induzierte Bildung von Thrombin, ein Mechanismus, der zur antithrombotischen Wirksamkeit des Antikörpers beitragen kann. Die klinischen Wirkungen von Abciximab wurden in der multizentrischen Phase-III-EPIC-Studie an 2099 Hochrisikopatienten untersucht. Bei Kombination mit Abciximab in einer Dosis von 0,25 mg/kg i. v. als Bolus mit anschließender 12stündiger Infusion von 10 µg/min wurde bei Patienten mit koronarer Angioplastie die Inzidenz ischämischer Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt) innerhalb von 30 Tagen um 34,8%, nach 6 Monaten um 30,4% im Vergleich zur Placebogruppe gesenkt. Durch die Kombination von Plättchenfunktionshemmung und Antikoagulation traten bei den Patienten vermehrt Blutungen auf, die jedoch beherrschbar waren. Schlaganfälle und andere lebensbedrohliche Komplikationen waren in der Abciximab-Gruppe nicht signifikant häufiger als in der Placebogruppe.

Resorption

Abciximab muss i. v. appliziert werden. Im Anschluss an die i. v. Injektion fallen die freien Plasmakonzentrationen sehr schnell ab, wahrscheinlich durch die Bindung des Antikörpers an den GpIIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozyten. Die Halbwertszeit beträgt in der initialen Phase ca. 10 min und in der sekundären Phase ca. 30 min. Die i. v. Gabe einer Bolusinjektion von 0,25 mg/kg Abciximab, gefolgt von einer kontinuierlichen i. v. Infusion von 10 µg/min führt zu relativ konstanten Plasmaspiegeln während der Infusionsdauer.

Wirkungsverlauf

Eine einmalige Bolusinjektion führt zu einer raschen und dosisabhängigen Hemmung der

Thrombozytenaggregation. Die Thrombozytenfunktion nach Applikation von Abciximab normalisiert sich innerhalb von 48 h.

Anwendungsgebiete

Abciximab ist womöglich indiziert bei Hochrisikopatienten, bei denen eine perkutane transluminale Angioplastie (PTCA) durchgeführt wird, auch zusätzlich zur Anwendung von Heparin und Acetylsalicylsäure. Es sollte nur in spezialisierten Einrichtungen eingesetzt und auf Patienten mit einem hohen Risiko für akute Thrombosen beschränkt werden. Für die neurologischen Indikationen liegen bislang nur Einzelfallbeschreibungen vor.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 0,25 mg/kgKG als i. v. Bolusinjektion 10 min vor PTCA mit anschließender kontinuierlicher i. v. Infusion von 10 µg/min über 12 h.

Unerwünschte Wirkungen

Allergische Reaktionen wurden nach einmaliger Anwendung von Abciximab noch nicht beobachtet, können aber potenziell jederzeit auftreten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Abciximab gehören Blutungskomplikationen, die insbesondere an der arteriellen Punktionsstelle, aber auch im Gastrointestinal- und Urogenitalbereich sowie retroperitoneal auftreten können. Bradykardie, Hypotonie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber kommen vor.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Abciximab soll nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen murine monoklonale Antikörper. Es ist kontraindiziert bei Patienten mit inneren Blutungen, mit intrakraniellen, intraspinalen und größeren Operationen während der letzten 2 Monate sowie bekannter Blutungsneigung oder vorbestehender Thrombozytopenie. Da es gegenwärtig keine Kenntnisse hinsichtlich embryotoxischer, teratogener oder mutagener Wirkungen von Abciximab gibt, sollte es Schwangeren nur gegeben werden, wenn es unbedingt notwendig ist.

Toxikologie

Erfahrungen mit Überdosierungen von Abciximab liegen nicht vor. Beim Auftreten akuter

allergischer Reaktionen, Thrombozytopenien oder unkontrollierter Blutungen ist die Gabe von Abciximab sofort zu beenden. Im Fall einer Thrombozytopenie und nicht kontrollierbarer Blutungen wird die Transfusion von Thrombozyten empfohlen.

Abduzensparese

► Nervus abducens, ► Läsion

Absencen

Synonyme

Absenzen, Petit Mal

Definition

Epileptische Anfallsform mit sehr kurz andauernder Störung des Bewusstseins und einer Amnesie für diese Phase. Typisch sind abrupter Beginn und Ende des üblicherweise bis 15 Sekunden andauernden Anfalls, im Gegensatz zum komplex-fokalen Anfall kommt es nicht zu einer postiktualen Umdämmerung.

Sind Abbruch der gerade ausgeführten Tätigkeit, Abwesenheit und ein starrer Blick die einzigen erkennbaren klinischen Zeichen, handelt es sich um eine einfache Absence.

Bei komplexen Absencen treten neben dem Leitsymptom der Bewusstseinsstörung zusätzlich milde klonische (z. B. rhythmische Myoklonien im Bereich der Augenlider oder Mundwinkel bzw. anderer Muskelgruppen), tonische (z. B. Aufwärtsbewegung der Bulbi, Kopfreklination, Retropulsionsbewegung des Rumpfes nach hinten), atonische (z. B. Tonusverlust der Kopfhalmuskulatur) Komponenten oder Automatismen (z. B. oral-alimentäre Automatismen, Grimassieren, Nesteln, Umherlaufen). Weiterhin können vegetative Phänomene in Form von Gesichtsblassheit oder -rötung, Mydriasis, Herzrhythmusänderungen, selten auch Speichelfluss oder Urinabgang hinzutreten [1]. Eine Sonderform stellen die myoklonischen Absencen dar, die von starken bilateralen rhythmischen Zuckungen vor allem der proximalen Muskulatur der oberen Extremitäten begleitet sind.

Atypische Absencen (Synonym: Petit Mal vari-

ant) unterscheiden sich von den typischen sowohl klinisch als auch elektroenzephalographisch. Sie beginnen und enden weniger abrupt, sind häufiger von tonischen Phänomenen begleitet und weisen seltener Automatismen auf.

Einleitung

Absencen sind generalisierte Anfälle, wobei sich sowohl klinisch als auch im Elektroenzephalogramm bereits initial eine Einbeziehung beider Hemisphären in die Anfallsaktivität zeigt. Typische Absencen treten im Rahmen folgender generalisierter idiopathischer Epilepsiesyndrome auf: Pyknolepsie (► **Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)**), juvenile Absencenepilepsie (► **Absencen, juvenile**) und juvenile myoklonische Epilepsie (► **Impulsiv-Petit-Mal-Epilepsie**). Die Epilepsie mit myoklonischen Absencen ist gekennzeichnet durch eine häufig gestörte mentale Entwicklung und schlechteres Ansprechen auf Pharmakotherapie.

Atypische Absencen sind Bestandteil symptomatischer generalisierter Epilepsien (► **Lennox-Gastaut-Syndrom**).

Diagnostik

Im Elektroenzephalogramm zeigt sich während der Absence ein rhythmischer generalisierter 3/s-Spike-Wave-Paroxysmus, wobei die Frequenz zwischen 2,5–4/s variieren kann und häufig im Anfallsverlauf leicht abnimmt. Im interiktualen EEG finden sich bei üblicherweise normaler Hintergrundaktivität gelegentlich einzelne generalisierte Spike-Wave-Komplexe. Typische Absencen lassen sich gut durch Hyperventilation provozieren.

Das iktuale EEG atypischer Absencen ist gekennzeichnet durch eine langsame (<2/s), mehr oder weniger regelmäßige Spike-Wave-Aktivität, es können aber auch schnellere oder andere paroxysmale Aktivitäten auftreten. Die paroxysmalen EEG-Veränderungen sind beidseitig, nicht selten aber asymmetrisch. Eine abnorme Hintergrundaktivität (Verlangsamung des Grundrhythmus, Allgemeinveränderung) und irreguläre sowie häufig asymmetrische hypersynchrone Aktivität prägen das interiktuale EEG.

Differenzialdiagnostisch sind vor allem komplex-partielle Anfälle mit absenceartiger Symptomatik abzugrenzen, worauf längere Anfalls-

dauer (>30 s) und unilateraler Beginn der Spike-Wave-Aktivität hinweisen können.

Therapie

► **Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)**; ► **Absencen, juvenile**

Bewertung

► **Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)**; ► **Absencen, juvenile**

Prognose

► **Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)**; ► **Absencen, juvenile**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)**; ► **Absencen, juvenile**

Literatur

1. Stefan H, Snead OC III (1997). Absence seizures. In: Engel J Jr, Peadley T (eds) *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, 579590.

Absencen, juvenile

Synonyme

Juvenile Absencenepilepsie, Epilepsie mit spanioleptischen Absencen

Definition

Idiopathische generalisierte Epilepsie mit Absencen bei Jugendlichen mit normaler psychomotorischer und körperlicher Entwicklung. Das bevorzugte Manifestationsalter liegt bei fehlender Geschlechtspräferenz zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr. Die Absencen unterscheiden sich phänomenologisch nicht von den Absencen der Pyknolepsie, wobei Absencen mit Retropulsivbewegung seltener vorkommen. Die Anfallsfrequenz ist niedrig, im Gegensatz zur Pyknolepsie kommt es nicht zu einem täglichen gehäuften Auftreten. Bei bis zu 80% der Patienten treten zusätzlich generalisierte tonisch-klonische Anfälle auf (in der Regel Aufwach-Grand-Mal), daneben werden gelegentlich auch myoklonische Anfälle beobachtet.

Einleitung

Idiopathische generalisierte Epilepsie (nach der Klassifikation der International League against

Epilepsy [1]). Da es bei dieser Gruppe von Epilepsien Überschneidungen zwischen den einzelnen Entitäten gibt, können neben den typischen Absencen auch (Aufwach-) Grand Mal und myoklonische Anfälle auftreten.

Diagnostik

► **Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)**

Therapie

► **Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie)**

Prognose

Wie auch die Pyknolepsie hat auch die juvenile Absencenepilepsie eine gute Behandlungsprognose, 70–85% der Patienten werden unter Therapie anfallsfrei.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Epilepsie, Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie).**

Literatur

1. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389–399.

Abszess, Hirnabszess

Definition

Umschriebene bakteriell-eitrige ► **Enzephalitis** mit Gewebseinschmelzung und Kapselbildung.

Einleitung

Inzidenz des Hirnabszesses trotz Antibiotika in den letzten Jahrzehnten stabil (ca. 1 Patient pro 10.000 Krankenhausaufnahmen). Zunahme und Veränderung des Erregerspektrums durch ► **AIDS**, Transplantationsmaßnahmen, Tumorthherapie.

Pathogenese: Ca. 50 per continuitatem durch fortgeleitete parameningeale Herde (z. B. Otitis media, Sinusitis, Mastoiditis), 20% hämatogen-metastatisch (ferner Eiterherd, häufig pleuropulmonale Infekte), 10% posttraumatisch (► **Schädel-Hirn-Trauma**, neurochirurgische Operation), 15% kryptogenetisch.

Lokalisation: Frontaltemporal >parietal >zere-

bellär >okzipital. Multiple Abszedierung in 5–20%.

Klinik: Mild bis fulminante Verläufe, häufig kurze Anamnesedauer (<2 Wochen). Im Vordergrund stehen ► **Kopfschmerzen**, ► **Meningismus**, neurologische Fokalsymptomatik, psychopathologische Veränderungen, Bewusstseinsstörung, ► **epileptische Anfälle**, Fieber.

Häufigste Erreger: Streptokokken 60–70%, *Bacteroides species* 20–40%, Enterobakterien 20–30%, *Staphylococcus aureus* 10–15%, selten Pilze, *Nocardia*, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*. Bei abwehrgeschwächten Patienten ist der typische Erreger *Toxoplasma gondii*, seltener Pilze, Mykobakterien und Listerien.

Diagnostik

Mittel der Wahl kraniale/zerebrale Bildgebung (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie mit und ohne Kontrastmittel). Bei Ausbildung einer Abszessmembran typisches ringförmiges Kontrastmittelenhancement mit perifokalem Ödem. Bei Abszesseinschmelzung Spiegelbildung sichtbar.

Liquorpunktion bei begründetem Verdacht auf Hirnabszess wegen geringem diagnostischem Wert (weniger als 10% der Liquorkulturen positiv!) und Gefahr der Einklemmung kontraindiziert.

Mikrobiologie (► **Blutkultur**): Versuch der kulturellen Erregerisolation (z. B. stereotaktische Aspiration).

Labor: In ca. 80–90% CRP-Anstieg, in 70% Leukozytose, in circa 50% BSG-Beschleunigung.

Therapie

Systemische Antibiose entsprechend dem Erreger (insbesondere Behandlung des primären Fokus) für 4–6 Wochen, in der Initialphase (keine Abszesskapsel) bzw. bei unbekanntem Erreger Kombinationstherapie; falls erforderlich antiödematöse Therapie; im Einzelfall Entscheidung über operative Verfahren bei schon vorhandener Ringstruktur (Totalexstirpation, Sanierung des Primärfokus, stereotaktische Punktion mit Aspiration).

gesichert

Keine klinisch kontrollierten Studien bezüglich antibiotischer, antiödematöser oder operativer Behandlung.

empirisch

Kombinationstherapie:

1. Cephalosporin der 3. Generation.
2. Staphylokokken-wirksames Antibiotikum.
3. Anaerob wirksames Antibiotikum, z. B. Cefotaxim (Claforan[®]) 3×2 g/die i. v. (Kinder 4×50 mg/kgKG/die i. v.) plus Flucloxacillin (Staphylex[®]) bis 4×3 g/die i. v. (Kinder bis max. 100 mg/kgKG/die i. v. in 3 Einzeldosen) plus Metronidazol (Clont[®]) 3×500 mg/die i. v. (Kinder 2×10–15 mg/kgKG/die i. v.).

Bei intrakranieller Druckerhöhung: Osmotherapie, z. B. mit Mannit 20% 125 ml i. v. in 10 min bis 6×/die, kurzfristig Kortikosteroide (Dexamethason: Fortecortin[®]) 3×4 mg/die i. v. für wenige Tage).

Nachsorge

Rezidivrate trotz antibiotischer und operativer Behandlung bei 5%. Vollständige Restitution in 50% der Überlebenden, bei 25% geringe neurologische Defizite, weitere 25% mit schweren Residuen (Psychosyndrome, ▶ **Epilepsie** in 30–70%, Hemiparesen).

Bewertung

Prädisponierende Faktoren sind erworbene oder angeborene Immundefizienz-Syndrome. Gesamletalität beträgt unter Ausnutzung derzeitiger diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten 5–20%. Häufigste Todesursache sind erhöhter ▶ **Hirndruck** mit Einklemmung, Durchbruch des Abszesses mit ▶ **Pyozephalus**.

Prognose

Ungünstige Prädiktoren für den Verlauf sind: Koma, Ventrikeleinbruch des Abszesses (Letalität jeweils 80–100%) und multiple Abszesse. Weiterhin: Pilzätiologie, verspätete Diagnose, sehr junges oder sehr hohes Alter.

Abszess, spinaler**Definition**

Eiteransammlung in einem abgeschlossenen Gewebehohlraum innerhalb des Spinalkanals.

Einleitung

Lokalisation in 2/3 der Fälle epidural, meistens

dorsal; seltener intramedullär oder subdural. Akute Abszesse entstehen meistens hämatogen (auch i. v. bei Drogenabusus) oder iatrogen (Injektionen!), chronische meistens von Infektionen des umgebenden Gewebes (z. B. Osteomyelitis, Spondylodiszitis) ausgehend.

Diagnostik

MRT, im Notfall auch Myelographie oder CT.

Therapie

Zügige chirurgische Drainage und Fokussanierung parallel zu intravenöser Antibiotikagabe nach Antibiogramm. Bereits vor Erregeridentifikation muss eine empirische Therapie (Tab. 1) begonnen werden. Die Therapie sollte über mindestens 4 Wochen erfolgen (mindestens 6–8 Wochen, falls der Abszess von einer Osteomyelitis ausging). Die Stellung von Kortikosteroiden ist nicht geklärt.

Prognose

Liegt keine Plegie vor und bestehen die Defizite ≤36 h, ist die Erholung meist gut.

Abtropfmetastase**Definition**

Liquorgene Tumorabsiedlung im Spinalkanal bei bestimmten malignen Tumoren, v. a. der hinteren Schädelgrube.

Einleitung

Bestimmte Tumorentitäten, z. B. Medulloblastome, anaplastische Ependymome, Pinealustumoren, aber auch anaplastische Oligodendrogliome neigen zu einer Absiedlung von Tumorzellen in das Liquorkompartiment, die dem Liquorfluss und der Schwerkraft folgend „abtropfen“ und an den Meningen des Spinalkanals anwachsen können, wo sie flächige und/oder knotige Tumorabsiedlungen bilden können. Diese Komplikation verändert Einschätzung, Klassifikation, Prognose und Therapiekonzept.

Differenzialdiagnose

Der bloße liquorzytologische Nachweis von Tumorzellen rechtfertigt nicht die Diagnose Abtropfmetastase, sondern ist v. a. postoperativ bei Medulloblastomen und Ependymomen häu-

Abszess, spinaler. Tab. 1: Empirische Therapie epiduraler Abszesse

Kombination	Substanz	Dosierung
und und	Flucloxacilin	6mal 2 g
	oder Vancomycin	3mal 1 g
	Cefotaxim	3mal 2 g
	Aminoglykosid oder Metronidazol	Nach Körpergewicht 3mal 0,5 g

fig. Der kernspintomographische Nachweis ist dagegen diagnostisch eindeutig.

Prophylaxe

Lediglich bei makroskopisch inkompletter Resektion eines malignen Ependymoms der hinteren Schädelgrube herrscht Uneinigkeit darüber, ob eine „prophylaktische“ Bestrahlung der gesamten Neuroachse das Auftreten spinaler Abtropfmetastasen verhindert. In der Regel treten jedoch in dieser Situation auch lokoregionale Rezidive in der hinteren Schädelgrube auf, so dass der Stellenwert einer prophylaktischen Bestrahlung bei Ependymomen unklar ist. Das gleiche gilt für Keimzelltumoren der Pinealisregion. Bei Medulloblastomen jedoch ist die Radiatio der gesamten Neuroachse auch ohne Nachweis spinaler Tumorabsiedlungen integraler Bestandteil der Therapie bei über 4 Jahre alten Kindern.

Therapie

Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der Tumorpathologie des Ausgangstumors.

Prognose

Die Prognose wird durch das Auftreten spinaler Abtropfmetastasen getrübt, dies gilt insbesondere für Ependymome und Keimzelltumoren. Medulloblastome werden bei Nachweis spinaler Metastasen dem Tumorgrad TXM3 zugeordnet.

Abulie**Definition**

Willenlosigkeit, psychomotorische Verlangsamung mit dem Unvermögen, Willensäußerungen erkennbar zum Ausdruck zu bringen. Im logopädischen Bereich wird als Abulie der völ-

lige Sprechverlust durch Unterbrechung der phonischen Innervation verstanden.

Einleitung

Abulie findet man bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere bei depressiven Syndromen und schizophrenen Psychosen, bei höhergradigen Paresen, beim motorischen Neglekt, organischen Hirnschäden und Frontalhirnsyndromen, sowie beim akinetisch-abulischen Syndrom nach Einnahme von Neuroleptika.

Differenzialdiagnose

Abzugrenzen sind hypokinetische Syndrome, wie Parkinson-Syndromen, Steele-Richardson-Olszewsky-Syndrom, die kortikobasale Degeneration (CBD) und dementielle Syndrome.

Prophylaxe

Abhängig von der vorliegenden Grunderkrankung.

Therapie

Ebenfalls abhängig von der Grunderkrankung.

gesichert

Evtl. intensive logopädische Therapie.

empirisch

Bei Neuroleptikamedikation Reduktion oder Umsetzen der Medikamente.

Nachsorge

Logopädische Therapie.

Bewertung

Abhängig von der Grunderkrankung.

Prognose

Abhängig von der Grunderkrankung.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Abhängig von der Grunderkrankung.

Acetazolamid

Zubereitungen

Diamox[®] Tabletten, Diamox[®] parenteral Trockensubstanz, Diamox[®] retard Kapseln 500 mg, Diuramid Tabletten, Glauapax[®] Tabletten.

Wirkungen

Acetazolamid ist der Hauptvertreter der Carboanhydrasemhemstoffe. Für die Carboanhydrase-hemmende Wirkung ist die Sulfonamidgruppe wesentlich, bei Arylsubstitution in der Aminogruppe geht der Hemmeffekt verloren. Die diuretische Wirkung von Acetazolamid beruht auf einer spezifischen reversiblen Hemmung der Carboanhydrase, die in der Niere vorwiegend im proximalen Tubulus vorkommt. Daneben findet sich Carboanhydrase auch in Erythrozyten, Gehirn, Auge, Magenschleimhaut und Pankreas. Eine Hemmung der CA führt zu vermehrter Ausscheidung von Natrium, Bicarbonat und Wasser. Im proximalen Tubulus werden normalerweise 50–70% des filtrierten Natriums rückresorbiert. Die Rückresorptionskapazität des proximalen Tubulus für Bicarbonat kann durch Acetazolamid fast vollständig gehemmt werden. Unter Carboanhydrasehemmung wird ein alkalischer, bicarbonatreicher Harn ausgeschieden. Die fraktionelle Natriumausscheidung nimmt um 2–5% zu. Der Bicarbonatbestand des Organismus wird reduziert, es entwickelt sich eine hyperchlorämische Azidose, die schließlich zum Wirkungsverlust von Acetazolamid führt. Durch die gesteigerte Natriumbicarbonatausscheidung kommt es zu vermehrter Elimination von Kalium, Calcium und Phosphat. Unter Acetazolamid kann die Anfallshäufigkeit bei Epilepsie vermindert werden. Ursächlich werden eine Anhebung der Krampfschwelle bei metabolischer Azidose, eine Hemmung der Liquorproduktion durch den Plexus choroideus oder direkte Effekte durch den erhöhte pCO₂ diskutiert. Infolge der gefäßdilatierenden Wirkung von CO₂ kann es kurzfristig zur Steigerung der Hirndurchblutung kommen.

Resorption

Acetazolamid wird nach peroraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die Wirkung hält ca. 12 h an. Die Plasmabindung beträgt 60–90%.

Acetazolamid reichert sich in allen CA-haltigen Geweben an, vor allem in Erythrozyten.

Elimination

Acetazolamid wird nicht metabolisiert. Es wird im proximalen Tubulus über das Transportsystem für organische Anionen sezerniert und durch nichtionische Diffusion reabsorbiert. Die Substanz wird bei einmaliger Applikation binnen 24 h fast vollständig renal ausgeschieden.

Anwendungsgebiete

Hauptanwendungsgebiet ist die Behandlung des Glaukoms. Eine heute obsoleete Indikation war die Anfallsprophylaxe bei ▶ **Epilepsie**. Weitere Indikationen sind der ▶ **Pseudotumor cerebri**, der Morbus Menière und einige Formen der Ionenkanalkrankheiten (insbesondere ▶ **hypokaliämische Paralyse**). Empfohlene Dosis 250–500 mg alle 8–12 h. Zur Symptomprophylaxe bei der Bergsteigerkrankheit wird empfohlen, 5 Tage vor dem geplanten Aufstieg täglich jeweils 500 mg Acetazolamid einzunehmen. Dadurch können die Symptome wie Schwäche, Schwindel, Übelkeit und Atemnot vermindert werden. Bei Auftreten eines lebensbedrohlichen Lungen- oder Hirnödems ist die alleinige Therapie mit Acetazolamid nicht ausreichend.

Unerwünschte Wirkungen

Allergische Hautreaktionen und Überempfindlichkeitserscheinungen, Urticaria, Exanthem, Fieber, Knochenmarksdepression sind selten, können aber wie bei allen Sulfonamiden auftreten. Zentralnervensystem: Bei sehr hohen Dosen sind Schwäche und Benommenheit häufig, bei hohen Dosen werden Parästhesien mit Taubheit und Kribbeln beobachtet. Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastische Anämie sind beschrieben. Kurzatmigkeit. Gastrointestinale Störungen, leichte Anorexie, rezidivierendes Erbrechen oder Durchfall. Leberfunktionsstörungen und Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie, Glukosetoleranzstörungen. Nephrocalcinose, durch Steigerung der renalen Iodelimination kann ein rel. Iodmangel auftreten. Hypokaliämie, metabolische Acidose.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Die Anwendung von Acetazolamid verbietet

sich bei Nierenversagen und Anurie, Nebenniereninsuffizienz, Hypovolämie, Natrium- und/oder Kaliummangelzuständen, hyperchlorämischer Acidose. Bei schweren Leberfunktionsstörungen und Leberzirrhose (Präcoma und Coma hepaticum) wird durch Verminderung der Ammoniumausscheidung die hepatische Enzephalopathie verschlechtert.

Wechselwirkungen

Durch Verschiebungen im Elektrolythaushalt (Kaliummangel), auch bei gleichzeitiger Gabe von Glucocorticoiden oder Laxantien Verstärkung der Wirkung von Herzglykosiden. Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung.

Acetylsalicylsäure (ASS)

► ASS

Aciclovir

Zubereitungen

Tabletten mit 200 mg, 400 mg, 800 mg. Trockensubstanz zur i. v.-Infusion mit 250 mg und 500 mg.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Aciclovir-ratiopharm[®] 200/400/800 Filmtabletten, Aciclovir 200/400/800 von ct Tabletten, Aciclovir 200/400/800 Heumann Tabletten, Zovirax[®] 200/400/800 Filmtabletten.

Aciclovir Fresenius 250/500 mg Trockensubstanz zur i. v.-Infusion, Aciclovir-ratiopharm[®] 250 p. i./500 p. i. Durchstechflaschen mit Trockensubstanz zur i. v.-Infusion, Zovirax[®] 250 p. i./500 p. i. Durchstechflaschen mit Trockensubstanz zur i. v.-Infusion.

Anwendungsgebiete

Varizella-, Herpes-simplex-, Herpes-genitalis-Infektionen der Haut/Schleimhäute, Prophylaxe bei Erwachsenen (insbesondere mit geschwächter Immunabwehr) mit rezidivierender Herpes-genitalis-Infektion. Herpes-zoster-Infektion, Herpes-simplex-Enzephalitis (► **Enzephalitis**, **Herpes-simplex-Enzephalitis**), Herpes neonatorum.

Dosierung/Anwendung

Erwachsene 2–4×200 mg/die (bei stark geschädigter Immunabwehr 4×400 mg/die) in Tablettenform.

Kinder >2 Jahre: Erwachsenenendosis, Kinder <2 Jahre: Hälfte der Erwachsenenendosis.

Bei i. v.-Infusion: Säuglinge bis 3 Monate, Kinder über 12 Jahre und Erwachsene mit normalem Immunsystem: Einzeldosis 5 mg/kgKG 3×/die (bei Herpes neonatorum und Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die Einzeldosis 10 mg/kgKG).

Bei Patienten mit Immundefekten und Kindern ab 3 Monaten bis 12 Jahren: Einzeldosis 250 mg/m²KO 3×/die. Bei Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die Einzeldosis 500 mg/m²KO.

Unerwünschte Wirkungen

Mögliche Resistenzentwicklung bei Immunsupprimierten. Bei i. v.-Infusionen kurzfristiger Anstieg von Harnstoff, Kreatinin, Leberwerten und Absinken hämatologischer Parameter. Bei Patienten mit kompliziertem Verlauf Auftreten reversibler neurologischer Erscheinungen (Verwirrtheit, Halluzinationen, Unruhe, Tremor, Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Koma), Übelkeit, Erbrechen.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von Wirkstoffen, die die Nierenphysiologie beeinflussen (z. B. Ciclosporin und Tacrolimus).

Wechselwirkungen

Probenecid verringert die renale Ausscheidung, bei Überdosierung forcierte Diurese mit Alkalisierung des Harns oder Hämodialyse.

Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer

Synonyme

Atrophia cutis idiopathica

Definition

Die Acrodermatitis chronica atrophicans ist die dermatologische Manifestation einer Lyme-Borreliose (► **Borreliose**) im Stadium III und ist durch livide Verfärbung und Atrophie der

Haut insbesondere an den unteren Extremitäten gekennzeichnet.

Einleitung

Die Symptomatik ist meist einseitig oder asymmetrisch und ist subjektiv fast asymptomatisch. Man unterscheidet ein infiltratives Stadium (ödematöse Schwellung der Haut mit unscharfer Begrenzung) von einem atrophischen Stadium (Zurückbildung des Ödems, pergamentartige Haut mit durchschimmernden Gefäßen). Zusätzlich kann über den Streckseiten der großen Gelenke eine fibromatöse Verdickung (Akrofibromatose) und pseudosklerodermatische Fibrosierung auftreten.

Differenzialdiagnose

Eine ähnlich erscheinende Hautmanifestation haben Pemiones bei chronischer Kälteexposition, das chronisch rezidivierende Erysipel und das Klippel-Trenaunay-Syndrom.

Prophylaxe

Der beste Schutz vor der Lyme-Borreliose ist die Vermeidung eines Zeckenbisses. In Gebieten mit bekannter Zeckenpandemie sollte daher das Tragen von Hosen und langärmeliger Hemden obligat sein. Schutz können Insektenrepellants bieten, die auf die Haut oder Kleidung aufgetragen werden können. Zu beachten sind v. a. bei Kindern die allergischen und neurotoxischen Nebenwirkungen der Insektenabwehrmittel aufgrund der Aufnahme über die Haut. Eine prophylaktische Antibiotikagabe hat sich in klinischen Studien nicht bewährt [1]. Ein Impfstoff ist von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA zwar zugelassen, muss auf-

grund des schnellen Rückgangs des Antikörpertiters jedoch mindestens jährlich aufgefrischt werden und erlangt erst nach der dritten Impfung über einen Zeitraum von 12 Monaten seine Wirksamkeit [2].

Therapie gesichert

Die Therapie der Acrodermatitis chronica atrophicans im noch nicht atrophischen Stadium erfolgt gewöhnlicherweise über 3 Wochen. Die in Tab. 1 aufgeführten Antibiotika sind sinnvoll. Doxycyclin sollte sogar über 4 Wochen verabreicht werden.

Prognose

Durch eine adäquate antibiotische Therapie kann auch die chronische Form der Lyme-Borreliose gut behandelt werden. Die Heilungsrate bei den chronischen Formen liegt mit ca. 80–85% jedoch niedriger als bei den akuten Formen (90–95%). Das atrophische Stadium der Acrodermatitis chronica atrophicans wird durch Antibiotikagabe nicht mehr beeinflusst, da es sich um ein Endstadium handelt.

Literatur

1. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992; 327:1769–73.
2. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 1998; 339:209–15.
3. Strie F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 911–915

Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. Tab. 1: Antibiotikatherapie bei Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer (nach Strie 1999)

Medikament	Gabe	Dosierung	Kinder	Kontraindikation
Doxycyclin	Oral	2×100–200 mg		Bei Kindern, in der Schwangerschaft, Stillzeit, bei Allergie
Amoxicillin	Oral	3×0,5–1 g	20–50 mg/kg	Bei Allergie
Ceftriaxon	i.v.	2 g	50–100 mg/kg	Bei Allergie
Penicillin G	i.v.	20 MIU	0,25–0,5 MIU	Bei Allergie

ACTH-Kortisol-Tagesrhythmik

Synonyme

CRH-Kortikotropin-Kortisol-Tagesrhythmik

Definition

Zirkadianer Rhythmus der Ausschüttung von Kortisol gesteuert durch hypophysäres ACTH, dessen Ausschüttung wiederum durch CRH kontrolliert wird.

Grundlagen

ACTH, das im Hypophysenvorderlappen gebildet wird, fördert die Synthese der Glukokortikoide in der Nebennierenrinde, die daraufhin vermehrt ins Blut ausgeschüttet werden. Sowohl die Bildung von CRH als auch von ACTH wird im Sinne eines negativen Feedback durch Glukokortikoide gehemmt und durch Kälte oder Stresszustände gesteigert. Die höchsten Werte finden sich physiologischerweise am Morgen, die niedrigsten nachts.

Bei verschiedenen endokrinen Erkrankungen, insbesondere beim hypophysären Hyperkortisolismus, z. B. bei Vorliegen eines Hypophysenadenoms, ist diese Tagesrhythmik aufgehoben.

Adam-Stokes-Anfall

Synonyme

Morgagni-Adams-Stokes-Anfall, Adams-Stokes-Syndrom, Adams-Stokes attack

Definition

Kurz dauernde, meist anfallsartige zerebrale Hypoxämie aufgrund akuter Herzrhythmusstörungen mit Blässe, Schwindel und bei längerem Bestehen Apnoe und Pulslosigkeit mit akuter Lebensgefahr.

Einleitung

Man unterscheidet ursächlich zwischen Asystolie oder extremer Bradykardie einerseits und tachykarden Herzrhythmusstörungen mit Kammerflattern oder -flimmern andererseits sowie Mischformen.

Zumeist ist die Ursache aber ein AV-Block III°. Die folgende Asystolie dauert meist zwischen 4–10 s. Überdauert die zerebrale Ischämie 15–20 s, kommt es zu klonischen Zuckungen.

Differenzialdiagnose

Synkopen anderer Ursachen (Orthostase, Miktionsynkope), epileptische oder psychogene Anfälle mit oder ohne begleitende Herzrhythmusstörungen.

Prophylaxe

Behandlung der Grunderkrankung, z. B. Herzinfarkt, KHK, entzündliche Schädigungen des Herzmuskels, Erkrankungen des Erregungsleitungssystems oder defekter Herzschrittmacher.

Therapie

Zu unterscheiden sind Akuttherapie und Sekundärprophylaxe, die sich nach der Grunderkrankung richtet.

gesichert

Bei längerdauerndem Anfall: Beatmung und Herzdruckmassage, evtl. temporärer, externer Schrittmacher.

Nachsorge

Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung. Antiarrhythmika und/oder Herzschrittmacher.

Bewertung

Jeder Anfall bedarf wegen der bestehenden Lebensgefahr der sofortigen Akuttherapie und der anschließenden raschen Abklärung der Ursache.

Prognose

Abhängig von der akuten Therapie, der zugrunde liegenden Erkrankung und der Sekundärprophylaxe.

Adamkiewicz-Arterie (Arteria radicularis magna)

Definition

Größter der vorderen Radikulararterienäste (meist zwischen Th9 und Th12), versorgt meist das gesamte kaudal davon liegende Rückenmark.

Grundlagen

Ihr Verschluss führt zum ► [Arteria-radicularis-magna-Syndrom](#).

ADCA (autosomal-dominante zerebelläre Ataxien, spinocerebelläre Ataxien SCA 1–19)

Synonyme

Weitgehend sind damit die autosomal-dominanten spinocerebellären Ataxien (SCA) gemeint. In der älteren Nomenklatur wird nach neuropathologischen Kriterien in eine Gruppe mit ausschließlicher Kleinhirnrindenatrophie (Typ Holmes) und eine Gruppe mit olivo-ponto-zerebellärer Atrophie (Typ Menzel) unterteilt. Heute abgelöst von der genetischen Klassifikation der spinocerebellären Ataxien (SCA).

► Ataxie

Definition

ADCA bezieht sich auf eine nach klinischen Kriterien geordnete Klassifikation von zerebellären Ataxien und löste die erste neuropathologisch orientierte Klassifikation dieser heterogenen Gruppe dominant vererbter Ataxien mit Beginn meist nach dem 20. Lebensjahr ab. Das Konzept der ADCA wurde von Harding 1982 [1] eingeführt. Diese klinische Unterteilung der autosomal-dominanten zerebellären Ataxien nach klinischen Kriterien (ADCA Typ I–III) wird allerdings wiederum von der genetischen Klassifikation der spinocerebellären Ataxien (SCA) mit bisher 19 zum größten Teil beschriebenen unterschiedlichen SCA-Genloki und teilweise auch bekannten Genen und Genprodukten abgelöst.

Einleitung

Bei dem am häufigsten auftretenden ADCA Typ 1 kommen nach Beginn meist mit Gang- und Standataxie weitere Krankheitszeichen hinzu: Sakkadenverlangsamung/Ophthalmoplegie, Optikusatrophie, Pyramidenbahnzeichen, Muskelatrophien, Sensibilitätsstörungen u.a. Der ADCA Typ 1 ist heterogen und weist mindestens fünf verschiedene Mutationen auf: SCA1 (Repeatlokalisierung 6p22-p23 Exon), SCA2 (Repeatlokalisierung 12q24.1 Exon), SCA3 (Machado-Joseph-Erkrankung Repeatlokalisierung 14q32.1 Exon), SCA4 (Chromosom 16q) und SCA5 (Zentromerregion von Chromosom 11).

Bei der SCA1, 2 und 3 handelt es sich um die Expansion eines Trinukleotid (CAG)-Repeats in einem kodierenden Genabschnitt. Somit ist

SCA1–3 einem direkten Gentest zugänglich. Je länger das Repeat, desto früher beginnt die Erkrankung und desto schwerer verläuft sie. Wie bei anderen Trinukleotid-Repeat-Erkrankungen kommt es bei den Familien zu dem Phänomen der Antizipation, d. h. der Tendenz zum früheren Krankheitsbeginn in nachfolgenden Generationen. Nachkommen männlicher Erkrankter sind häufiger und stärker von der Antizipation betroffen als Kinder erkrankter Mütter (sogenanntes Imprinting bei paternaler Transmission). Das Genprodukt ist bei SCA 1–3 bekannt (Ataxin 1, 2 und 3) [2].

Bei SCA2 ist wie bei SCA1 vor allem das Kleinhirn und der Hirnstamm betroffen. Klinische Kennzeichen sind neben der Ataxie eine Areflexie und langsame Sakkaden.

Die SCA3 entspricht der sogenannten Machado-Joseph-Krankheit, die durch zerebelläre Ataxie, Ophthalmoplegie, Muskelatrophien, Basalgangliensymptome, Spastik und Rigor gekennzeichnet ist.

SCA4 (Chromosom 16q) kennzeichnet sich durch im Vordergrund stehende spinale Ataxie ohne begleitende Okulomotorikstörung.

Bei SCA5 wurde die Mutation in einer Familie auf das Zentromer des Chromosom 11 eingegrenzt und ist bei späterem Beginn durch eine rein zerebelläre Symptomatik und einen benignen Krankheitsverlauf charakterisiert.

ADCA Typ II bezieht sich auf autosomal-dominante Ataxien mit pigmentärer Retinadegeneration (SCA7, Genprodukt Ataxin 7, Genlokalisierung 3p21.2-p12 Exon) mit Beginn zwischen dem 28. und 50. Lebensjahr, Antizipation und Imprinting.

ADCA Typ III beinhaltet Ataxien mit einer rein zerebellären Verlaufsform, gelegentlich mit Dyskinesien und abnormalen Reflexen, bei denen praktisch ausschließlich das Zerebellum betroffen ist. Hierzu gehören SCA6 (Gen CACNA1A, Alpha1A-Kalziumkanal, Lokalisation 19p13 Exon) und SCA8 (Lokalisation 19p13 3'UTR). Antizipation ist wahrscheinlich bei SCA6, Beginn zwischen dem 28.–50. Lebensjahr.

Diagnostik

Familienanamnese und Klinik sind richtungsweisend. Die Diagnose einer SCA1, -2, -3, -6, -7, -8, -10, -12 Ataxie ist wie bei der DLPLA (dentatorubrale pallidoluyische Atrophie) und FRDA (Friedreich-Ataxie) mittels

einer PCR-Diagnostik bei einzelnen Betroffenen möglich [3]. SCA4, -5, -9, -11, -13, -14 und -15 können bisher nur in Familien mit mehreren lebenden Betroffenen aus mindestens zwei Generationen durch Kopplungsanalyse nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Sensible NLG, SSEO und AEP sind bei ADCA Typ I häufig pathologisch, hingegen bei Typ III meist normal. Strukturelle Bildgebung mit CCT bzw. besser mit MRT lässt bei Typ I häufig eine olivoponto-zerebelläre Atrophie und evtl. eine Rückenmarksatrophie nachweisen, bei Typ III dafür eine reine Kleinhirnatrophie.

Therapie

Physikalische Maßnahmen in Form aktiver Krankengymnastik sind wichtigster Bestandteil der Behandlung. Ansonsten symptomatisch: z. B. Versuch mit Levodopa bei SCA3 mit Rigidität. Dopa-responsive Phänotypen mit vorwiegender Parkinson-Symptomatik sind beschrieben worden.

gesichert

Eine spezifische Therapie der autosomal-dominanten zerebellären Ataxie ist bisher nicht bekannt.

empirisch

Die Therapie etwaiger begleitender neurologischer Zeichen wie Spastik, Dystonie u. a. erfolgt symptomatisch.

unwirksam/obsolet

Die Wirksamkeit von L-5-Hydroxytryptophan, Amantadin, Isoniacid, Cholinesterasehemmer und Odansetron ist nicht bewiesen.

Literatur

1. Harding A.E (1982). The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the Drew family of Walworth'. Brain, 105(Pt 1):1–28.
2. Klockgether T, Bürk T and Dichgans J (1996). Zerebelläre Bewegungsstörungen (Ataxien). In: Conrad B und Ceballos-Baumann A.O. (Hrsg.) Bewegungsstörungen in der Neurologie, Thieme, Stuttgart New York 254–279.
3. Tan E.-K. and Ashizawa T (2001). Genetic testing in spinocerebellar ataxias. Arch Neurol 58: 191–195.

Addison-Krise

Synonyme

Akute Nebennierenrindeninsuffizienz

Definition

Akut einsetzender, lebensbedrohlicher Ausfall der Nebennierenrindenfunktion mit absolutem oder relativem Mangel an Nebennierenrindenhormonen. Dieser äußert sich in Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen, Zyanose, Pulsverlangsamung, Hypotension, supraventrikulärer Tachykardie, Dehydratation und akuter Hypothermie.

Einleitung

Ein akuter Kortisolmangel ist lebensbedrohlich, ein plötzlicher kompletter Ausfall aber selten. Liegt nicht ein Apoplex des Hypophysenvorderlappens oder der Nebennierenrinde, bzw. eine Entfernung dieser Organe im Rahmen einer OP vor, entwickelt sich die Krise meist im Rahmen einer Autoimmunkrankheit, des Morbus Addison, mit Abgeschlagenheit, Schwäche, Inappetenz, Störungen des Mineral-, Wasser- und Säure-Basen-Haushaltes, temporären Hypoglykämien und Gewichtsverlust.

Differenzialdiagnose

Andere endokrine Erkrankungen, wie Hypothyreose, thyreotoxische Krisen, hyper- und hypokalzämische Krisen. Andere komatöse Bewusstseinsstörungen traumatischer, vaskulärer, metabolischer oder toxischer Genese.

Prophylaxe

Substitution von Mineralo- und Glukokortikoiden.

Therapie

Bei kardialer Dekompensation und Apnoe sofortige Reanimation.

gesichert

Substitution von Glukose (5%ige, i. v.). Sofortige Substitution von Nebennierenrindenhormonen (Hydrokortison 100–400 mg i. v. alle sechs Stunden mit Glukose). Sofortige Zufuhr von Flüssigkeit (nicht mehr als 3000 ml täglich) und Kochsalz. Evtl. Ausgleich einer Azidose und Senken des Kaliumspiegels mittels Glukose und Insulin. Zusätzlich i. v.-Antibiose.

Nachsorge

Abklärung der Ursache und Substitution von NNR-Hormonen (zunächst 100 mg Hydrokortison/Tag). Nach erfolgreicher Behandlung des Schocks Umstellung auf 5 mg Prednison oral am Morgen und 2,5 mg abends.

Prognose

Abhängig v. a. vom Ausmaß der Elektrolytentgleisung. Ohne Behandlung infauste Prognose, unter Behandlung dramatische Besserung.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► M. Addison

Adduktorenspasmus**Definition**

Oft schmerzhafte Tonuserhöhung der Adduktoren bei spastischer Paraparese.

Therapie

► Spastik

Adenom, Hypophyse**Definition**

Neubildungen der Adenohypophyse, die entweder hormonaktiv/hormonsezernierend oder hormoninaktiv sind.

Einleitung

Hypophysenadenome sind gutartige Neubildungen ausschließlich des Hypophysenvorderrappens, die durch neuroendokrinologische und/oder neurologische Störungen klinisch manifest werden. Dabei sind neurologisch Sehstörungen i. S. eines inkompletten Chiasmasyndroms, okulomotorische Hirnnervenausfälle und Zephalgien die Leitsymptome. Einblutungen in ein Hypophysenadenom können als Hypophysenapoplexie zu Kopfschmerzen, Sehstörungen, hypothalamischer Störung bis hin zur Bewusstlosigkeit führen.

Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf die neuroendokrinologische Diagnostik der kortikotropen, der

thyreotropen, der gonadotropen, der laktotropen und der somatotropen Achse. Wesentlich ist die Kernspintomographie mit Feinschichtung der Sellaregion und die ophthalmologische Untersuchung mit Computerperimetrie.

Therapie

Die Therapie ist abhängig von der Hormonproduktion des Adenoms, von seiner Größe und von seiner Ausdehnung sowie Invasivität.

gesichert

Mikroprolaktinome werden zunächst medikamentös mit Dopaminagonisten, z. B. Bromocriptin behandelt, womit in 60–90% eine Normalisierung des Prolaktinwertes und eine Schrumpfung des Tumors erreicht werden kann. Es handelt sich dabei allerdings um eine Dauertherapie.

Bei den anderen Adenomen ist in der Regel die transnasale und/oder transkraniale Resektion die Behandlungsmethode der Wahl, wobei eine Ausdehnung nach parasellär und ein invasives Wachstum in Nachbarschaftsstrukturen die rein transnasale Resektion unmöglich machen.

Bei nicht operativ sanierten Adenomen kommt die Strahlentherapie als adjuvante Therapiemethode in Frage, wobei über fraktionierte Behandlung mit dem Linearbeschleuniger ca. 45 Gy verabreicht werden. Alternativ steht die stereotaktische Einzeitbehandlung mit dem Linearbeschleuniger oder mit dem Gamma-Knife zur Verfügung. In keinem Fall ist die operative Resektion ausreichend beim ► **Nelson-Tumor**.

empirisch

Ob eine Vorbehandlung von Makroprolaktinomen mit Dopaminagonisten zur Größenreduktion vor OP sinnvoll ist, wird unterschiedlich bewertet; eine Volumenschrumpfung kann mit einer unerwünschten Fibrosierung einhergehen. Keinen festen Stellenwert hat die Behandlung von somatostatinproduzierenden Adenomen mit dem Somatostatinanalogon Octreotide. Es wird allenfalls eingesetzt bis zum Eintritt des Strahlentherapieeffektes bei nichtoperablen GH-produzierenden Adenomen.

Nachsorge

Regelmäßige neurologische, kernspintomographische und neuroendokrinologische Kontrolluntersuchungen sind erforderlich, da die Tumo-

ren rezidivieren können, da häufig eine hormonelle Substitution durchgeführt werden muss und da nach Strahlentherapie die Hormonproduktion eines Adenoms erst mit Latenz von mehreren Jahren absinken kann.

Prognose

Die Prognose eines operativ sanierten Hypophysenadenoms ist gut; in allen Fällen sind allerdings regelmäßige Kontrollen erforderlich.

Adenoma sebaceum

Definition

Kutane Angiofibrome im Gesicht.

Einleitung

Die am stärksten in der Nasiolabialfalte ausgeprägten kutanen Angiofibrome sind pathognomonisch für die tuberöse Sklerose.

Therapie

Die Therapieprinzipien bei der ▶ **tuberösen Sklerose** werden dort besprochen.

ADH-Sekretion, Syndrom der inadäquaten (SIADH)

Synonyme

Schwartz-Bartter-Syndrom, ADH-Sekretionssyndrom, inappropriates oder ektopes ADH-Syndrom

Definition

Krankheitsbild mit Antidiurese und schwerer Dyselektrolytämie, mit dem Bild einer „Wasserintoxikation“ und Serumnatrium-Konzentrationen bis unter 120 mmol/l.

Einleitung

Das SIADH ist meist Folge einer nicht-endokrinen Grunderkrankung wie Schädel-Hirn-Trauma, Intoxikation, z. B. Alkohol, Meningitis, intrazerebralen, hypothalamusnahen Tumoren oder ein seltenes paraneoplastisches Syndrom bei Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom, Thymom und Lymphosarkom mit ektoper ADH-Sekretion oder medikamentös bedingt (z. B. Vincristin, Cyclophosphamid, Mor-

phin, Barbiturate, Indomethacin). Nicht selten findet sich ein SIADH als Folge einer akuten Dysautonomie bei Guillain-Barré-Syndrom.

Charakteristisch ist die hypotone Hyperhydratation mit Hyponatriämie und Hypernatriurie bei normaler Nierenfunktion mit Gewichtszunahme durch Ödembildung, des Weiteren Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Somnolenz, u. U. Koma oder epileptische Abfälle und Gefahr des Hirnödems.

Differenzialdiagnose

Hyponatriämien anderer Genese, z. B. renal, andere endokrine Erkrankungen, z.B. Addison-Krise, exzessive Freisetzung von atrialem natriuretischem Faktor (ANF) oder im Rahmen des sog. zerebralen Salzverlustsyndroms (CSW).

Prophylaxe

Regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte bei Patienten mit Vorliegen einer oder mehrerer der oben genannten Erkrankungen.

Therapie

Behandlung der Grunderkrankung. Alleinige Kochsalzzufuhr beseitigt die Hyponatriämie nicht, sondern nur gleichzeitige Flüssigkeitskarenz.

gesichert

Flüssigkeitsrestriktion, evtl. NaCl-Zufuhr. Achtung: Gefahr der zentralen pontinen Myelinolyse!

Nachsorge

Engmaschige Kontrolle der Serumelektrolyte und eventuell Suche nach Tumoren oder anderen Grunderkrankungen.

Prognose

Bei rechtzeitig einsetzender Therapie gut.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Flüssigkeitsrestriktion, natriumreiche Diät.

ADIE-Syndrom (Pupillotonie)

Synonyme

▶ **Pupillotonie (ADIE-Syndrom)**

Definition

Pupillotonie entspricht einer weiten Pupille, die kaum auf Licht aber gut auf Konvergenz reagiert (Licht-Nah-Dissoziation) [1]. Meist einseitig, kann aber auch beidseitig auftreten. Initial häufig auch Akkomodationsstörungen. Isolierte Pupillotonie ohne fassbare Ursache entspricht dem ADIE-Syndrom. Hierbei häufig, aber nicht obligat Verlust einzelner Reflexe.

Einleitung

Genese ist vermutlich eine Schädigung der kurzen Ziliarnerven ohne fassbare Ursache, evtl. auch ein mesodienzephal gelegener entzündlicher Prozess. Das ADIE-Syndrom liegt gehäuft bei Frauen vor.

Diagnostik

Ausschluss symptomatischer Ursachen einer Pupillotonie, wie z. B. lokale Ursachen, systemische Infektionen, Arteriitis temporalis (Insult des Ganglion ciliare), autonome Systemerkrankungen. Besonders bei beidseitiger Pupillotonie Lues ausschließen. Nachweis der Pupillotonie mittels Gabe 0,1%iger Pilocarpintropfen, die zur Verengung der betroffenen Pupille führen (nicht ganz spezifisch).

Therapie

Harmlose Symptomatik. Beruhigung des Patienten. Keine spezifische Therapie erforderlich. Bei extremen Nahsehproblemen oder Blendung gegebenenfalls auch Gabe 0,1%iger Pilocarpintropfen oder Brillenverordnung.

Nachsorge

Eventuell bei gesicherter Diagnose Versorgung mit Notfallausweis, um Fehlinterpretationen bei Schädel-Hirn-Trauma zu vermeiden.

Prognose

Günstig. Initiale Akkomodationsstörungen lassen im Verlauf meist nach.

Literatur

1. Huber A, Kömpf D (1998) Klinische Neuroophthalmologie. Thieme, Stuttgart New York.

ADON (autosomal-dominante Optikusneuropathie)

A

Synonyme

► Dominante Optikusatrophie

Definition

Häufigste, erbliche einfache Optikusatrophie. Schleichender Beginn meist in der 1. Dekade. Klassischer autosomal-dominanter Erbgang [1].

Einleitung

Erstdiagnose häufig erst bei Schuleintritt.

Diagnostik

Gesichtsfelder mit zentralen oder parazentralen Skotomen bei normalen peripheren Außengrenzen. Vorwiegend temporale Papillenatrophie. Pathognomonisch ist typische Farbsinnstörung im Blau-Gelb-Bereich. VEP meist pathologisch.

Therapie

Keine kausale Therapie. Augenärztliche Betreuung.

Nachsorge

Wegen des typischen Erbgangs gegebenenfalls Familienuntersuchung.

Prognose

Nur langsame Progression. Visusreduktion selten bis 0,1 oder darunter.

Literatur

1. Huber A, Kömpf D (1998) Klinische Neuroophthalmologie. Thieme, Stuttgart New York.

Adrenalin

Synonyme

Epinephrin

Definition

Gehört zur Gruppe der Katecholamine, erstes dargestelltes und synthetisiertes Hormon.

Grundlagen

Zusammen mit Dopamin und Noradrenalin gehört Adrenalin zu den körpereigenen Katecho-

laminen. Zusammen mit Noradrenalin wird es im Nebennierenmark und den Paraganglien des Sympathikus von den chromaffinen Zellen gebildet und bei körperlichen und psychischen Stressreizen vermehrt ausgeschüttet.

Es steigert die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen, den systolischen Blutdruck und führt zur Vasokonstriktion. Die Darmperistaltik wird vermindert, die Bronchialmuskulatur erschlafft, es kommt zur Piloarrektio. Weiterhin führt es zur Pupillenerweiterung, Dilatation der Bronchien, Hyperglykämie, Lipolyse und zur Steigerung des Grundumsatzes. Adrenalin wirkt in höherer Dosierung proarrhythmisch.

Therapeutisch wird es im Rahmen der Reanimation bei Kreislaufschock, beim anaphylaktischen Schock und als Zusatz zu Lokalanästhetika verwendet.

Adrenoleukodystrophie

Synonyme

ALD, X-ALD

Definition

Die Adrenoleukodystrophie ist eine seltene X-chromosomal-rezessiv vererbte **Peroxisomenkrankung**, die mit einer Lipidspeicherung durch Anhäufung überlangkettiger Fettsäuren im Myelin und allen anderen menschlichen Zellen sowie einer Nebenniereninsuffizienz einhergeht.

Einleitung

Die ALD kann je nach Erkrankungsalter und Klinik in die klassische X-ALD in juveniler oder adulter Ausprägung, die Adrenomyeloneuropathie (AMN) sowie die seltene autosomal-rezessiv vererbte neonatale Adrenoleukodystrophie (NALD) unterschieden werden. Ein geringer Anteil manifestiert sich als isolierte Addison-Symptomatik ohne neurologische Beteiligung. Die Kombination aus Hyperpigmentation der Haut („Bronzefärbung“), Addison-Symptomatik und progredienten neurologischen Symptomen weist meist auf das Vorliegen einer ALD hin.

Diagnostik

In der zerebralen Bildgebung (MRT, aber auch CCT) zeigen sich im parieto-okzipitalen Marklager oder im Rückenmark Entmarkungsherde. Weiterhin lassen sich pathologische Befunde in der Neurophysiologie (MEP, SEP, AEP und VEP) erheben sowie ein entzündlicher Liquor mit intrathekaler Immunglobulinsynthese (positive oligoklonale Banden) nachweisen. Entscheidend für die Diagnosestellung ist der biochemische Nachweis eines erhöhten Anteils an überlangkettigen Fettsäuren im Serum (C26: C22-Ratio).

Therapie

Unwirksam ist eine alleinige diätetische Therapie mit C-26-VLCFA-armer Ernährung, da die VLCFA überwiegend durch endogene Neusynthese entstehen.

Durch Gabe von Lorenzos Öl, das diese Neu-

Adrenoleukodystrophie. Tab. 1: Differenzialdiagnose der ALD-Formen

Klinik	X-ALD	AMN	NALD
Erkrankungsalter	4–10 Jahre	20–30 Jahre	0–1 Jahre
Geschlecht	M (selten F)	M	M+F
Erbgang	X-rezessiv	X-rezessiv	Ar
Neurologisch-Psychiatrisch			
Psychomotorische Retardierung	++	–	++
Progrediente Tetraspastik	++	++	–
Ataxie	+	++	(+)
Optikusatrophie	++	(+)	++
Hypakusis	++	–	++
Epileptische Anfälle	(+)	–	++
Polyneuropathie	+	++	(+)

synthese durch Zufuhr großer Mengen ungesättigter Fettsäuren supprimiert, wird nur im neuroradiologischen und elektrophysiologischen Befund ein milder therapeutischer Effekt erzielt. Erst durch eine Kombination aus Diät und Zugabe von Lorenzos Öl (2–3 mg/kg Körpergewicht) kann bei 90% der Patienten eine Verringerung oder Normalisierung der VLCFA im Serum erzielt werden. In 60% wird so innerhalb von 12 Monaten eine Stabilisierung des klinischen Zustandes erreicht. Nebenwirkungen dieser Therapie sind Thrombopenie, Lymphopenie, Erhöhung der Leberfunktionswerte und Kardiomyopathie, die reversibel sind [1].

gesichert

Kontrollierte Studien liegen nicht vor.

empirisch

Es gibt Hinweise, dass Lovastatin 40 mg/Tag die VLCFA im Serum senken kann [2].

Bewertung

Eine Heilung der Erkrankung kann bislang nicht erzielt werden. Da jedoch durch die Kombination aus Diät und Gabe von Lorenzos Öl zumindest ein Stillstand erzielt werden kann, sollte frühzeitig die Diagnose durch biochemischen Nachweis des erhöhten C-26-Anteils gestellt werden.

Literatur

1. Moser HW (1997) Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 120:1485–1508.
2. Singh I et al. (1998) Lovastatin for X-linked adrenoleukodystrophy. *NEJM* 339:702–703.

Adson-Manöver

Definition

Funktionstest bei Verdacht auf ein ► **Kompressionssyndrom** in der oberen Thoraxapertur (► „thoracic outlet“-Syndrom).

Grundlagen

Bei tiefer Inspiration (sitzender Patient und hängende Arme) wird der Kopf seitwärts gedreht und überstreckt. Bei Kompression der Skalenuslücke Abschwächung oder Verschwinden des Radialispulses ipsilateral.

Eingeschränkte Sensitivität und Spezifität; daher bei positivem Befund Vergleich mit asymptomatischer Seite.

Affektinkontinenz

Definition

Abnorm gesteigerte emotionale Labilität.

Einleitung

Die Affektinkontinenz äußert sich durch spontane oder durch relativ geringe Anlässe induzierte überschießende, ungenügend beherrschbare Emotionen, die vorwiegend depressiver oder euphorischer Natur sein und zwischen beiden Polen wechseln können (► **Affektlabilität**, ► **Witzelsucht**).

Therapie

Allgemeine psychiatrische Therapie mit supportiver Psychotherapie und Psychopharmaka (Antidepressiva).

empirisch

Behandlungsversuch mit Antidepressiva (Tab. 1):

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. Aktuell wurden zwei Abstoßungsreaktionen nach erfolgreicher Herztransplantation bei kombinierter Einnahme von Ciclosporin und Johanniskraut berichtet.

Bewertung

Ätiologisch und lokalisatorisch unspezifisches Symptom meist diffuser zerebraler Schädigung, z. B. ► **SAE (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie)**.

Affektinkontinenz. Tab. 1: Affektinkontinenzbehandlung mit Antidepressiva (Auswahl)

Antidepressiva (AD)	Wirkstoff	Präparat
Trizyklische Antidepressiva (50–150 mg/die)	Amitriptylin	Saroten®
	Amytriptylinoxid	Equilibrin®
	Doxepin	Aponal®
	Trimipramin	Stangyl®
	Clomipramin	Anafranil®
Tetrazyklische Antidepressiva (50–150 mg/die)	Maprotilin	Ludiomil®
	Mianserin	Tolvin®
	Mitrazapin	Remergil®
Chemisch andersartige AD	Sulpirid	Dogmatil® 150–300 mg/die
Serotonin-selektive AD	Fluoxetin	Fluctin® 20 mg/die
	Paroxetin	Tagonis® 20 mg/die
	Sertralin	Zoloft® 50 mg/die
MAO-Hemmer	Moclobemid	Aurorix® 300–900 mg/die
Pflanzliches AD	Johanniskraut	Jarsin® 900 mg/die

Affektlabilität

Definition

Abnorme bzw. pathologische Beeinflussbarkeit der Gemütsverfassung mit raschem Stimmungswechsel.

Einleitung

Spontane oder induziert auftretende Stimmungswechsel oft ohne erkennbaren Anlass. Gehört mit der ► **Affektinkontinenz** und der ► **Witzelsucht** zu den Veränderungen des emotionalen Verhaltens.

Therapie

► **Affektinkontinenz**

Bewertung

Ätiologisch und lokalisatorisch unspezifische Symptome meist diffuser zerebraler Läsionen, gehäuft z. B. bei ► **SAE (subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie)**.

Ageusie

Definition

Aufhebung der Geschmacksempfindung, ► **Geschmackssinnstörung**.

Agnosie

Synonyme

Seelenblindheit

Definition

Störung der Objektwahrnehmung und des Objekterkennens, die nicht durch Störungen der ► **Wahrnehmung**, Aufmerksamkeit oder Intelligenz erklärt sind.

Einleitung

Läsionen der sensorischen Projektionsareale führen zu komplexen perzeptiven und kognitiven Störungen der entsprechenden Modalität. Nach klassischer Auffassung sind die Agnosien modalitätsspezifisch. Eine Agnosie kann angenommen werden, wenn die Bedeutung eines komplexen Wahrnehmungseindrucks nicht erkannt wird, obwohl die formale Wahrnehmung für das Erkennen vorhanden wäre. Eine nonverbale Identifikation der Bedeutung des Wahrgenommenen ist ebenfalls nicht möglich. Unterschieden werden:

- Apperzeptive (integrative) Agnosie (unbeeinträchtigte Wahrnehmung von Einzelelementen, die nicht zu einem Gesamtobjekt zusammengesetzt werden können).

- Assoziative Agnosie (Bedeutung eines Objektes, das erfasst werden kann, wird nicht erkannt).
- Prosopagnosie (isolierte Beeinträchtigung der Wahrnehmung von bekannten Gesichtern).
- Farbagnosie (Farben können nicht mehr erkannt werden).

Differenzialdiagnose

Wahrnehmungsstörungen bei ▶ **Demenzen**, ▶ **Aphasien**, Gesichtsfelddefekten.

Therapie

Neuropsychologische Rehabilitation, medikamentöse Behandlung unbekannt.

Bewertung

Sehr selten. Ätiologisch kommen ischämische Läsionen im Posteriorstromgebiet (unter Einschluss des temporalen Posteriorastes) in Frage.

Agoraphobie

Definition

Unter Agoraphobie versteht man eine phobische Störung, die mit Angst vor großen Menschenmengen oder unbekanntem, vermeintlich unsicheren Orten einhergeht.

Einleitung

Bei Patienten mit phobischen Störungen wird eine unangemessene Angstreaktion durch bestimmte, normalerweise ungefährliche Situationen oder Objekte ausgelöst. Diese liegen stets außerhalb der betroffenen Person (externe Stimuli) und werden charakteristischerweise gemieden oder voller Angst ertragen.

Panikattacken, die im Rahmen der phobischen Störung auftreten, werden nicht gesondert diagnostiziert, sondern als Teil der Angststörung aufgefasst.

Therapie

Wie 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. Wichtig ist die langsame Aufdosierung und wegen des Abhängigkeitspotentials nur kurzfristige Gabe von

Benzodiazepinen. Diese zeigen als zusätzliche Nebenwirkung eine ▶ **anterograde Amnesie** und kognitive Defizite, was die Patienten im alltäglichen Leben bei einer entsprechenden Langzeitanwendung einschränken würde [1].

gesichert

In der akuten Phase sollte ein Antidepressivum vorrangig mit serotoninerger Wirkung (z. B. Imipramin, SSRI) für mindestens 8 Wochen eingesetzt werden, um die Wirksamkeit ausreichend beurteilen zu können. Bei Ansprechen auf das Präparat sollte die Behandlung für ein halbes Jahr fortgeführt werden. Bei Non-Respondern sollte ein Wechsel zu einem anderen Antidepressivum oder Substanzklasse, wie Benzodiazepine erwogen werden [2].

Die Kombination aus medikamentöser Therapie und Verhaltens-/Expositionstraining verbessert die Wirksamkeit der Behandlung und senkt die Rückfallrate signifikant [3].

unwirksam/obsolet

Kognitives Verhaltenstraining, das den Umgang von Panikattacken trainieren soll, scheint alleine weniger wirksam zu sein.

Nachsorge

Über die Dauer der Erhaltungstherapie und den optimalen Zeitpunkt der Dosisreduktion stehen kontrollierte Studien noch aus. Etwa ein Drittel aller Patienten erleiden in den ersten drei Monaten nach Absetzen des Medikaments ein Rezidiv. Dann sollte mit dem selben Präparat in gleicher Dosierung auf zunächst unbestimmte Zeit erneut behandelt werden [2].

Literatur

1. Curran HV et al. (1994) Memory functions, alprazolam and exposure therapy: a controlled longitudinal study of agoraphobia with panic disorder. *Psychol Med* 24:969–976.
2. Mavissakalian MR and Ryan MT (1998) Rational Treatment of Panic Disorder with Antidepressants. *Ann Clin Psych* 10:185–195.
3. Van Balkom A et al. (1997) A Meta-Analysis of the Treatment of Panic Disorders with or without Agoraphobia: A Comparison of Psychopharmacological, Cognitive-Behavioral and Combination Treatment. *J Neur Ment Dis* 185:510–516.

Agrammatismus

Definition

Symptom der Sprachstörung mit Verarmung/Fehlen der Syntax, z. B. häufigem Fehlen von Präpositionen, Konjugationen, Inklinationen und Deklinationen.

Einleitung

Typisches Symptom der Broca-Aphasie, auch bei ► **Wernicke-Aphasie** und anderen Aphasieformen vorkommend.

Beispiel: „Schlaganfall kommen Krankenhaus“.

Differenzialdiagnose

Sprachbarriere bei Fremdsprache, psychisch-sprachliche Retardierung.

Therapie

Sprachtherapie.

empirisch

Therapeutischer Schwerpunkt: Förderung von Satzstrukturen, z. B. durch

- „Satzlegetaufgaben“,
- Training von Satzmustern mit Verben,
- Kompensatorische Strategien über Training von inhaltlich konsistenten Wortabfolgen.

Nachsorge

Da Agrammatismus oft ein Symptom einer therapeutisch nicht mehr wesentlich beeinflussbaren Restsymptomatik darstellt, ist zum Niveauerhalt eine konsolidierende Therapie häufig notwendig.

Prognose

Abhängig von Größe, Lokalisation und Ätiologie der zerebralen Schädigung. Als Reststörung von Aphasien oft dominantes Symptom.

Verschiedene Mutationen des branched-chain 2-oxoacid-dehydrogenase-complex (BCOAH-DH)-Gens auf Chromosom 6q14 wurden beschrieben. Die Erkrankung ist bei askenasischen Juden gehäuft.

Einleitung

Die Krankheit macht sich durch Apathie, Erbrechen und fehlende Gewichtszunahme bemerkbar. Es folgen Muskelkrampi, Opisthotonus und Atemstörungen. Der Multienzymkomplex für die oxidative Decarboxylierung von α -Oxosäuren ist betroffen. A-Oxosäuren entstehen durch Transaminierung der verzweigt-kettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin. Da die Transaminierung reversibel ist, nehmen bei Akkumulation der Oxosäuren auch die Aminosäuren zu. Die Akkumulation der verzweigt-kettigen Aminosäuren ist neurotoxisch. Die Glutamataufnahme im Gehirngewebe wird durch die Aminosäuren blockiert. Es wird daher vermutet, dass Glutamat-Neurotoxizität an der Pathogenese beteiligt ist. Verzweigt-kettige Aminosäuren induzieren eine von Mitochondrien unabhängige Apoptose von Nervenzellen. Oft verläuft die Erkrankung binnen weniger Wochen nach der Geburt letal. Der typische, süßliche, nach Ahornsirup, Karamel oder Lakritze riechende Uringeruch macht sich meist erst vom 6. Lebenstag an bemerkbar und spielt daher für die Frühdiagnose keine Rolle.

Es gibt allerdings auch eine Sonderform der Erkrankung mit intermittierendem und milden Verlauf. Hier ist das Enzym mit einer Aktivität von 2–15% des Wildtyps funktionsfähig. Erkrankungsschübe werden durch hohe Proteinzufuhr, Infekte oder konsumierende Krankheiten getriggert. Diese Form der Krankheit kann sich auch als subakute axonale Polyneuropathie manifestieren.

Diagnostik

Aminosäure-Analyse in Urin oder Blut.

Therapie

Proteinarme Diät mit einem Zusatz eines Aminosäuregemischs mit Ausnahme der verzweigt-kettigen Aminosäuren. Unter Einhaltung der Diät ist eine praktisch normale geistige und körperliche Entwicklung möglich. Bei Exazerbationen, die rasch zum Koma führen können, werden Hämofiltration, Hämodialyse und ande-

Ahornsiruperkrankung

Synonyme

Maple syrup urine disease

Definition

Seltene autosomal-rezessive Krankheit des Metabolismus verzweigt-kettiger Aminosäuren.

re extrakorporale Methoden eingesetzt, um die toxischen Aminosäuren bzw. die Oxosäuren zu entfernen. Bei schnellem Einsatz sind die Ergebnisse nicht schlecht. Patienten, die aus anderen Gründen eine Lebertransplantation erhielten, kommen ohne spezielle Diät aus und weisen mäßig erhöhte Spiegel der verzweigt-kettigen Aminosäuren auf. Die Operation ist der Diät nicht überlegen und wird wegen der damit verbundenen Risiken und Kosten nicht routinemäßig empfohlen.

gesichert

Günstiger Einfluss der Diät.

empirisch

Günstiger Einfluss der Lebertransplantation.

Nachsorge

Möglichst an einer Spezialambulanz. Monitoring der verzweigt-kettigen Aminosäuren im Bluts Serum im Verlauf.

Bewertung

Die rechtzeitige Diagnose ist entscheidend.

Prognose

Gut, wenn Exazerbationen vermieden werden können.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Diät: s.o. Es sollten keine körperlichen Extrembelastungen angestrebt werden. Regelmäßige Lebensführung ist sinnvoll.

Aicardi-Goutière-Syndrom

Synonyme

Familiäre infantile Enzephalopathie mit Basalganglienkalzifikation und chronischer Liquorlymphozytose

Definition

Das Aicardi-Goutière-Syndrom ist ein autosomal-rezessiv vererbtes Syndrom, das durch eine progressive Enzephalopathie im Kindesalter mit Basalganglienkalzifikationen und einer Liquorlymphozytose charakterisiert ist. Es besteht genetische Heterogenität, wobei ein Locus auf Chromosom 3q21 identifiziert werden konnte.

(Online Mendelian Inheritance in Man OMIM: *225750, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

Einleitung

Typischerweise beginnen die Symptome in den ersten Lebenstagen oder -wochen mit spastischer Quadriplegie, trunkaler muskulärer Hypotonie und zunehmender Lethargie. Zusätzlich fallen Augenbewegungsstörungen sowie die fehlende Zunahme des Kopfumfangs auf. Ein Viertel der Kinder verstirbt im 1. Lebensjahr. Selten wird ab dem 3. Lebensjahr eine Akrozyanose der Füße beobachtet. Insgesamt handelt es sich um eine Erkrankung mit schwerem Verlauf und frühem Tod der Kinder vor dem 4. Lebensjahr.

Diagnostik

Schon die native Röntgenaufnahme des Schädels kann zerebrale Verkalkungen der Basalganglien, aber auch periventriculär und zerebellär nachweisen. In der CT zeigt sich zusätzlich eine zerebrale Atrophie mit Verlust der weißen Substanz. Zur Sicherung der Diagnose sind mehrere Liquorpunktionen notwendig, die eine sterile (!) chronische Lymphozytose im Liquor (ca. 20–80 Zellen/ μ l, 80% Lymphozyten) belegen. Hilfreich kann der Nachweis eines erhöhten Interferon- α -Spiegels im Liquor sein, dem eine pathogenetisch relevante Rolle zugeordnet wird. Differenzialdiagnostisch sind Infektionen aus dem TORCH-Komplex (Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalie und Herpes simplex) zu bedenken und deshalb unbedingt auszuschließen.

Therapie

Eine kausale Therapie ist bei der Erkrankung nicht bekannt.

Aicardi-Syndrom

Synonyme

Corpus callosum-Agenesie mit chorioretinaler Anomalie

Definition

Das Aicardi-Syndrom ist ein X-chromosomal dominant vererbtes Syndrom, dem ein Gendefekt auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms zugrunde liegt und mit einer Agnesie des Cor-

pus callosum und chorioretinalen Läsionen einhergeht. (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM: *304050, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

Einleitung

Charakteristische Merkmale des Syndroms sind kindliche Beugespasmen und geistige Retardierung, sowie Sehstörungen durch lakunäre chorioretinale Läsionen. Häufig kommen kombinierte Missbildungen wie eine Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte, Kopfhautlipome, kavernöse Hämangiome, oder kosto-vertebrale Fehlbildungen vor. Im EEG finden sich charakteristische EEG-Veränderungen (Hypsarrhythmie, „burst suppression“ und totale Asynchronie beider Hemisphären). BNS-Krämpfe treten dem West-Syndrom vergleichbar auf. Die männlichen Mutationsträger versterben obligat.

Diagnostik

Neben der zerebralen Bildgebung durch eine MRT zur Darstellung der Corpus-callosum-Agenesie kann gleichfalls das EEG mit typischem Befund und die ophthalmologische Untersuchung zur Diagnosesicherung herangezogen werden. Eine genetische Untersuchung wird vor allem im Rahmen der genetischen Beratung der Eltern relevant.

Therapie

Die Therapie kann nur symptomatisch sein. Beim Auftreten von Anfällen hat sich Vigabatrin bewährt. Weiterhin wichtig sind regelmäßige physio- und ergotherapeutische Maßnahmen, da sich diese nur günstig auf die weitere Prognose auswirken können [1,2].

Prognose

Wie oben erwähnt, ist bei männlichen Betroffenen das Aicardi-Syndrom eine letale Erkrankung. Die Patienten sind geistig und körperlich schwer behindert. Während 76% das 6. Lebensjahr erreichen, werden nur 40% 15 Jahre alt. Prognostische Faktoren sind allerdings unbekannt.

Literatur

1. Baxter PS et al. (1995) Vigabatrin monotherapy in resistant neonatal seizures. *Seizure* 4(1):57–9.
2. Talens C et al. (1987) Early stimulation: psychomotor development of two girls with Aicardi syndrome. *Child Care Health Dev* 13(2):101–9.

AIDP (akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)

Synonyme

Guillain-Barré-Strohl-Syndrom (GBS), akute Polyradikuloneuritis

Definition

Akute entzündliche (inflammatory), meist demyelinisierende Polyradikuloneuritis mit häufig rasch fortschreitender und oft aufsteigender, symmetrischer Affektion motorischer, mehr als sensibler und autonomer Nervenfasern. Selten kommt es zur Manifestation axonaler Formen.

Einleitung

Initial kommt es häufig nach vorausgegangenem gastrointestinalen (*Campylobacter jejuni*) oder pulmonalen Infekten (Cytomegalievirus) zu leichten Parästhesien oder Schmerzen in den Beinen, später auch Armen. Danach treten meist innerhalb von Tagen schlaffe, symmetrisch aufsteigende Paresen auf. Durch Affektion der Zwerchfellmuskulatur kann es zur Atemlähmung (Reduktion der Vitalkapazität) kommen. Eine Hirnnervenbeteiligung ist häufig, z. B. ein- oder beidseitige Fazialisparesen bei 50%. Die sensiblen Ausfälle sind meist geringer ausgeprägt, vegetative Störungen mit z. B. Störungen der autonomen Innervation des Herzens können vital bedrohlich sein. Sonderformen der Erkrankung sind das Miller-Fisher-Syndrom, die Polyneuritis cranialis, das Elsberg-Syndrom, die akute Pandysautonomie, die akute motorische axonale Neuropathie (AMAN), die akute motorisch-sensible axonale Neuropathie (AMSAN) und das rezidivierende GBS.

Diagnostik

Wegweisend ist neben der Anamnese der klinische Untersuchungsbefund.

Im Liquor cerebrospinalis findet sich oft erst nach der ersten Woche eine deutliche Eiweiß-erhöhung bei normaler bis maximal leicht erhöhter Zellzahl (zytoalbuminäre Dissoziation). Elektoneurographisch zeigen sich verlängerte distale motorische Latenzen, deutlich verminderte Nervenleitgeschwindigkeiten oft mit Nachweis von Leitungsblöcken sowie verlängerte F-Wellenlatenzen oder -Ausfälle.

Im EMG findet sich 2–3 Wochen nach Erkrank-

kungsbeginn pathologische Spontanaktivität als Ausdruck der axonalen Schädigung, besonders nach vorangehendem Infekt mit *Campylobacter jejuni*. Im Serum Nachweis von Gangliosid-Antikörpern.

Das EKG kann Rhythmusstörungen (Bradykardie 50%, Sinustachykardie 35%, Arrhythmie 15%) und eine verminderte respiratorische Herzfrequenzvariation zeigen. Jüngste Untersuchungen heben die Bedeutung einer Spektralanalyse der Herzfrequenz und einer Bradykardie beim Bulbusdruckversuch hervor. Engmaschige Bestimmungen der Vitalkapazität zur Beurteilung der Ateminsuffizienz und gegebenenfalls eine frühzeitige Indikationsstellung zur Beatmung sind notwendig.

Therapie

1. Immunmodulation.
2. Therapie autonomer Störungen
Arterielle Hypertonie: evtl. Nifedipin (z. B. Adalat[®]), Sedativa, Analgetika
Tachykardie: Propranolol (z. B. Dociton[®])
Persistierende Bradykardie (<35/min): Ipratropiumbromid (z. B. Itrop[®])
Bradyarrhythmia absoluta, AV-Block Grad 2/3, bifaszikulärer Block: evtl. Schrittmacher.

gesichert

Insbesondere bei schwerem, progredienten Verlauf und bei Gehunfähigkeit (Gehstrecke <10 m) werden entweder mehrere Plasmapheresen (meist 4–6 Austausche von 50 ml pro kg Körpergewicht) durchgeführt oder alternativ Immunglobuline (jeweils 0,4 g/kg Körpergewicht/d i. v. für 5 Tage) gegeben. Die Wirkung der Immunglobuline ist der Plasmapherese vergleichbar, möglicherweise bei jungen Patienten mit vorangehender Diarrhöe sogar überlegen und hat prinzipiell eine geringere Komplikationsrate. Dennoch gibt es einige Therapieversager, bei denen konsekutiv Plasmapheresen durchgeführt werden müssen. Insgesamt hat die Kombination beider Therapieansätze keine signifikante Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie gezeigt.

Die symptomatische Therapie beinhaltet neben einer entsprechenden Intensivüberwachung physiotherapeutische und intensivmedizinische Maßnahmen (z. B. Beatmung), Behandlung kardialer Rhythmusstörungen (medikamentös, Schrittmacher) oder einer Hypertonie, sowie

die Prophylaxe und gegebenenfalls Behandlung von Sekundärkomplikationen (Thrombose, Pneumonie etc.).

empirisch

Eine Pilotstudie ergab ein besseres Ergebnis bei additiver Gabe von 500 mg Methylprednisolon zur konventionellen Behandlung mit Immunglobulinen.

Die Wirksamkeit wiederholter Plasmapherese-Zyklen und Immunglobulingaben ist bei Nichtansprechen beim ersten Zyklus fraglich. Bei initialer Besserung mit konsekutiver Verschlechterung werden erneute Therapiezyklen empfohlen.

unwirksam/obsolet

Hochdosierte Gabe von Steroiden (Methylprednisolon) für 5 Tage als Monotherapie war ohne sicheren Therapieeffekt.

Nachsorge

Physiotherapie muss bereits bei Aufnahme in die Klinik beginnen. Die Rehabilitation sollte so rasch wie möglich einsetzen und nach Überwinden der akuten Krankheitsphase in speziellen Rehabilitationskliniken fortgeführt werden.

Bewertung

Plasmapherese und Immunglobulintherapie werden meist gut vertragen. Schwere Nebenwirkungen treten selten auf. Die Nebenwirkungsrate ist bei Immunglobulinen geringer als bei Plasmapheresen. Weiterhin ist die Infusion von Immunglobulinen auch in Krankenhäusern der Basisversorgung möglich und rasch verfügbar.

In der Subgruppe von Patienten mit deutlich axonaler Affektion und bei Zustand nach akuter *Campylobacter-jejuni*-Infektion war die Immunglobulintherapie der Plasmapherese überlegen. Beide Therapien sind etwa gleich teuer.

Prognose

Das Beschwerdemaximum wird nach etwa 4 (–6) Wochen erreicht und dauert etwa 2–4 Wochen an. Dann erfolgt die Rückbildung der Symptome in meist umgekehrter Reihenfolge. Bei 70% der Patienten kommt es zu einer nahezu kompletten Rückbildung der Ausfälle. Faktoren für einen eher ungünstigen Verlauf stellen insbesondere Alter (>60 Jahre), rasche Progre-

dienz bis zum Vollbild, Ateminsuffizienz und axonale Mitbeteiligung dar.

Bei ausgeprägten axonalen Schädigungszeichen sind schwere Defektzustände (15%) möglich. Die Mortalität, meist durch kardiopulmonale Komplikationen hervorgerufen, liegt bei 3%.

Literatur

1. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al. (1986) An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 109:1115–1126.
2. Flachenecker P, Reiners K (1999). Twenty-four-hour heart rate power spectrum for evaluation of autonomic dysfunction in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sciences* 165:144–153.
3. Flachenecker P, Toyka KV, Reiners K (2001). Herzrhythmusstörungen beim Guillain-Barre-Syndrom. *Nervenarzt* 72:610–617.
4. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, et al. (1998) The Plasma exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 44:780–788.
5. Hartung HP, Willison HJ, Kieseier BC (2002). Acute immunoinflammatory neuropathy: update on Guillain-Barre syndrome. *Curr Opin Neurol* 15 (5):571–577.
6. Hughes RAC, Swan AV, Cornblath DR, et al. (1997) Randomised trials of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 349:225–230.
7. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RAC (1995). *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 23:1374–1379.
8. The Dutch Guillain-Barré Study Group (1994). Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: A pilot study. *Ann Neurol* 35:749–752.
9. The Guillain-Barré Study Group (1985). Plasma-pheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35:1096–1104.
10. van der Meche FG, Schmitz PI and the Dutch Guillain-Barré Study Group (1992). A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326:1123–1129.

AIDP, Polyneuroradikulitis, akute, idiopathische (Guillain-Barré-Syndrom), Schrittmacher-Implantation

Grundlagen

Bei Patienten mit ► AIDP (GBS) kann es zu einer Affektion von autonomen Nervenfasern des Herzens kommen. Die Folge können kardiale Rhythmusstörungen mit Tachy- oder Brady- Arrhythmien, AV-Block bis zur Asystolie oder Kammerflimmern sein. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit intermittierenden Bradykardien, z. B. während pflegerischer Maßnahmen, Absaugen etc. und Patienten mit pathologischen Befunden bei der Spektralanalyse der Herzfrequenz und ausgeprägter Bradykardie beim Bulbusdruckversuch. In diesen Fällen ist neben entsprechendem intensivmedizinischen Monitoring die Anlage eines passageren Herzschrittmachers zu erwägen.

Cave: Der Zeitpunkt und Schweregrad von Affektionen autonomer Nervenfasern muss nicht mit dem Schweregrad der motorischen Defizite beim GBS korrelieren, aus diesem Grund ist bei jedem GBS-Patienten eine intensivmedizinische Überwachung anzustreben.

Literatur

1. Flachenecker P, Reiners K (1999). Twenty-four-hour heart rate power spectrum for evaluation of autonomic dysfunction in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sciences*,165:144–153.
2. Flachenecker P, Toyka KV, Reiners K (2001). Herzrhythmusstörungen beim Guillain-Barre-Syndrom. *Nervenarzt* 72:610–617.
3. Flachenecker P, Wermuth P, Hartung H-P, Reiners K (1997). Quantitative assessment of cardiovascular autonomic function in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 42:171–179.
4. Hilz MJ, Claus D, Bauer J, Neundörfer B (1990). Transcutaneous cardiac pacemaker for prevention and emergency therapy in neurologic intensive care patients. *Nervenarzt* 61(12):744–748.
5. Pfeiffer G, Schiller B, Kruse J, Netzer J (1999). Indicators of dysautonomia in severe Guillain Barre syndrome. *J Neurol*. 246:1015–1022.
6. Winer JB, Hughes RAC (1988). Identification of patients at risk of arrhythmia in the Guillain-Barré syndrome. *Q J Med* 257:735–739.

AIDS („acquired immunodeficiency virus“)

Definition

Chronisch retrovirale, übertragbare Immunschwächekrankheit für die ursächlich eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) verantwortlich ist.

Einleitung

Als Ursache der 1981 erstmals beschriebenen Immunschwächekrankheit wird heute eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV 1) angenommen. Die HIV-Übertragung erfolgt hauptsächlich durch kontaminierte Blutprodukte, kontaminierte Injektionsnadeln, Sexualkontakt und Übertragung von Mutter aufs Kind (prä-, peri-, oder postnatal). Grundlage der induzierten Immunschwäche ist eine Schwäche der zellulären Immunabwehr (Befall und Reduktion z. B. der Makrophagen, Promyelozyten, Langerhans-Zellen, T-Helfer-Zellen), wodurch die überwiegend auftretenden Infektionen mit Viren, Pilzen und Mycobakterien erklärt werden. Ausdruck einer zusätzlichen und früh einsetzenden Beeinträchtigung der humoralen Abwehr ist einerseits eine ungezielte polyklonale B-Zell-Proliferation mit Produktion funktionell oft minderwertiger Antikörper, die auch zu Autoimmunphänomenen führen können, und andererseits eine herabgesetzte spezifische humorale Immunabwehr auf Antigene.

Neurologische Komplikationen sind in jedem Krankheitsstadium möglich und können das zentrale oder das periphere Nervensystem betreffen (bei >50% der Erwachsenen und bei >90% der Kinder, bei 10% der HIV-Infizierten als Initialmanifestation von AIDS) und treten entweder sekundär infolge der Immunschwäche (opportunistische Infektionen und HIV-assoziierte Tumoren) oder primär als Folge direkter Nervenschädigung auf.

Klinischer Verlauf der HIV-Infektion:

1. Akute HIV-Infektion (in >50% mononukleoseartiges Bild), sog. Serokonversionskrankheit.
2. Oligo-/asymptomatische Phase (Dauer ca. 10 Jahre), sog. „AIDS-Inkubationszeit“, evtl. begleitet vom sog. Lymphadenopathie-syndrom (LAS), Symptome des AIDS-related complex, ► AIDS („acquired immunodeficiency virus“), „AIDS-related complex“.

3. Vollbild AIDS definitionsgemäß bei Manifestation opportunistischer Infektionen (z. B. Herpes zoster, Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Kryptokokken-Meningoenzephalitis (► Kryptokokken), CMV-Enzephalitis (► Enzephalitis, ► Zytomegalie-Enzephalitis), Polyradikulopathie, ► progressive multifokale Leukenzephalopathie, ► Toxoplasmose-Enzephalitis), HIV-assoziiierter Tumoren (z. B. Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome, invasives Zervixkarzinom), Wasting-Syndrom (Gewichtsabnahme >10% des Körpergewichts), ► Enzephalopathie, HIV; Enzephalopathie, AIDS-Enzephalopathie.

Wichtigstes Klassifikationssystem der HIV-Infektion ist die CDC-Klassifikation (revidierte Fassung von 1993, Einteilung nach absoluter CD4-Lymphozytenzahl $\geq 500/\text{ml}$ bis $< 200/\text{ml}$ und klinischen Kategorien).

Die wichtigsten neurologischen Komplikationen bei HIV-1-Infektion sind: Aseptische Meningitis, akute Meningoenzephalitis, HIV-Enzephalitis, periphere Neuropathie, opportunistische Infektionen, ZNS-Neoplasien, zerebrovaskuläre Komplikationen (ischämische und hämorrhagische Infarkte bei HIV-1-Vaskulopathie, Vaskulitiden, Mikroangiopathie).

Diagnostik

Nachweis von HIV-Antikörpern (meist 4 Wochen bis 3 Monate post infectionem nachweisbar) durch ELISA (Screening-Test) und Western Blot (Bestätigungstest). Cave: Jede Person mit positivem HIV-Test ist potentiell infektiös! Analyse der Lymphozytensubpopulationen (mit Bestimmung der absoluten CD4-Helferzellzahl und Berechnung des CD4/CD8-Quotienten). Bestimmung der sog. „Viruslast“ (HIV-RNA-Kopien pro ml Plasma). Bestimmung des HIV-p24-Antigen, Neopterin, β -2-Mikroglobulin (Verlaufskontrolle, Evaluation klinischer Studien).

Therapie

In der letzten Zeit sind in der Behandlung der HIV-Krankheit bemerkenswerte Fortschritte gemacht worden, die eine längerfristige Suppression der HIV-Vermehrung und eine Verlangsamung des zugrunde liegenden Immundefektes bewirken. Die meisten eingesetzten Substanzen inhibieren die reverse Transkriptase des Virus, zur Verminderung von HIV-Resistenzentwick-

AIDS („acquired immunodeficiency virus“).**Tab. 1:** Primäre und sekundäre HIV-Neuromanifestationen

- Primäre HIV-Neuromanifestationen
 - Zum Zeitpunkt der HIV-Serokonversion
 - Akute HIV-Meningoenzephalitis
 - Akute HIV-Myelitis
 - Akute HIV-Polyradikulitis
 - Chronische Spätmanifestationen
 - Rezidivierende HIV-Meningitis
 - Aids-Enzephalopathie
 - Vakuoläre Myelopathie
 - Polyneuropathien, Myopathien
- Sekundäre HIV-Neuromanifestationen
 - Opportunistische Infektionen
 - Protozoen (*Toxoplasma gondii*)
 - Viren (CMV, JC.-Virus, HSV, VZV)
 - Pilze (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp.)
 - Bakterien (*Mycobacterium tuberculosis*, atypische Mykobakterien, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*)
 - Tumoren
 - Primäres ZNS-Lymphom
 - Sekundäres ZNS-Lymphom (bei systematischem NHL)
 - Vaskuläre ZNS-Komplikationen
 - Bei erworbenen Gerinnungsstörungen
 - Bei „zerebraler Vaskulitis“
 - Metabolische Hirnfunktionsstörungen
 - Primär das ZNS betreffend
 - Sekundär, bei internistischen HIV-Komplikationen

lung werden Kombinationstherapien bevorzugt eingesetzt.

gesichert

Eine gesicherte, dringende Behandlungsindikation besteht nur für Patienten mit AIDS, Virusload >30.000 Kopien/μl oder CD4-Zellen <350/μl.

- Empfohlene Schemata:
AZT plus ddC, AZT plus ddI. Bei AZT Unverträglichkeit: ddI plus d4T, d4T plus 3TC. Zusätzlich Drei- oder Vierfachkombinationen mit einem Proteinaseinhibitor und

einem nichtnukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

- Bekannte Hauptnebenwirkungen:
AZT: Knochenmarksdepression mit Anämie, weitere: ► **Myopathie**, Übelkeit, Schlafstörung, ► **Kopfschmerz**, Exantheme. ddI: Pankreatitis, toxische ► **Polyneuropathie**, weitere: Exantheme, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Fieber. ddC: Toxische ► **Polyneuropathie**, Leberfunktionsstörung, Übelkeit/Erbrechen, Neutropenie und Anämie.

Nachsorge

Über den optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns besteht noch kein Konsens. Empfohlen wird der Behandlungsbeginn bei:

Patienten mit T-Helferzahl >500/μl und Virusload <10.000 Kopien/μl.

Patienten mit AIDS, Virusload >30.000 Kopien/μl oder CD4-Zellen <350/μl.

Patienten mit T-Helferzellzahl <500/μl und Virusload >10.000 Kopien/μl mit HIV-assoziierten Symptomen.

Therapiekontrolle anhand o. g. Laborparameter und klinischem Verlauf.

Bewertung

Eine Kombinationsbehandlung mit AZT und ddI und geringer auch AZT und ddC können den Zeitraum der Progression der AIDS-Erkrankung und des Todes verlängern [1]. Zweifachkombinationen haben gegenüber Mehrfachkombinationen mit drei oder vier Medikamenten ein signifikant erhöhtes Risiko eines Verlusts der Virussuppression [2].

Prognose

Vor Einführung einer antiretroviralen Therapie mit AZT betrug die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose der AIDS-Erkrankung etwa 9 Monate. Unter einer Kombinationsbehandlung mit AZT und ddI liegt die Überlebensrate ohne Auftreten einer neuen AIDS-Symptomatik bei 53%, bei Behandlung mit AZT und ddC bei 49% und bei Monotherapie mit AZT bei 44%, bzw. 68%, 63% und 59% Überlebensrate. Die Todesursache ist in >90% eine opportunistische Infektion.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Prävention durch Safer-sex-Praktiken, Benutzung gemeinsamer Kanülen bei i. v.-Drogenab-

AIDS („acquired immunodeficiency virus“). Tab. 2: Auswahl verschiedener Substanzen, die in der systemischen Anti-HIV-Therapie in Zweier- oder Dreierkombinationen Verwendung finden und denen möglicherweise auch ein direkt oder indirekt günstiger Einfluss auf die Entwicklung einer Aids-Enzephalopathie zukommt

Substanzen	Handelsnamen	Tagesdosis (mg)
<i>Nukleosidanaloga</i>		
Zidovudin (AZT)	AZT-Retrovir [®]	2mal 250 oder 3mal 200
Zalcitabin (ddC)	Ddc-Hivid [®]	3mal 0,75
Didanosin (ddI)	DdI-Videx [®]	2mal 125 ^a /200 ^b
Lamivudin (3TC)	3TC-Epivir [®]	2mal 150
Stavudin (d4T)	D4T-Zerit [®]	2mal 30 ^a /40 ^b
<i>Proteinaseinhibitoren</i>		
Saquinavir	Saquinavir-Invirase [®]	3mal 600
Indinavir	Indinavir-Crixivan [®]	3mal 800
Ritonavir	Ritonavir-Norvir [®]	2mal 600
<i>Nichtnukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Nevirapin	Nevirapin-Viramune [®]	2mal 200 ^c
Delavirdin	Rescriptor [®]	3mal 400

^a Körpergewicht < 60 kg.

^b Körpergewicht > 60 kg.

^c Initial 14 Tage 2mal 100 mg als „lead-in period“.

hängigen vermeiden. Bei Stich- oder Schnittverletzungen Blutung aus Wunde fördern und mit PVP-Jod oder alkoholischen Präparaten desinfizieren. Postexpositionsprophylaxe mit AZT plus 3TC plus Indinavir (Indinavir nicht bei Schwangeren) für mindestens 2 besser 4 Wochen. Eine HIV-Infektion ist trotz adäquater Prophylaxe nicht völlig auszuschließen.

Literatur

1. Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, Hughes M, Peto T, Walker A (2000). Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, Oxford Update Software.
2. Rutherford GW, Feldman KA, Kennedy, GE (2000). Three- or four- versus two-drug anti-retroviral maintenance regimens for HIV infection (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, Oxford Update Software.

AIDS („acquired immunodeficiency virus“), „AIDS-related complex“

Definition

Auftreten konstitutioneller Symptome wie rezurrentes Fieber, chronische Diarrhöe, Gewichtsverlust in der oligo- oder asymptomatischen Phase (sog. AIDS-Inkubationszeit).

Einleitung

Nach der primären HIV-Infektion kann es während der sog. AIDS-Inkubationszeit (Dauer etwa 10 Jahre) zu persistierenden multilokulären Lymphknotenschwellungen, dem sog. Lymphadenopathiesyndrom (LAS) kommen. Das Hinzutreten o. g. Symptome kennzeichnet den AIDS-related complex (ARC).

AION (anteriore ischämische Optikusneuropathie)

Definition

Akute durchblutungsbedingte Schädigung des vorderen Sehnervenabschnittes, die typischerweise zu plötzlich auftretenden Sehstörungen in der Gesichtsfeldperipherie mit Einbruch zum Gesichtsfeldzentrum führt. Ursächlich kommen nichtentzündliche, arteriosklerotische Durchblutungsstörungen (NAION) oder arterielle Formen (arterielle AION) in Frage [1]. Seltener kann es neben der akuten Symptomatik auch zu einer über Wochen progredienten Verschlechterung der Sehleistung kommen.

Einleitung

Die Genese der nichtentzündlichen AION (NAION) ist unklar, sie scheint kein Vorläufer für ein zerebrovaskuläres Geschehen zu sein. Bei dieser Form liegt der klassische Gesichtsfeldausfall altitudinal in der unteren Gesichtsfeldhälfte. Wenn die Makula ausgespart bleibt, bleibt die Sehschärfe erhalten. Der entzündlichen AION liegt meist eine ► **Arteriitis temporalis** zugrunde, aber auch andere autoimmune Vaskulitiden kommen in Frage (► **Vaskulitiden**).

Diagnostik

Typisch ist der plötzlich einsetzende Sehausfall und das blasse Papillenödem, welches gelegentlich der Sehstörung bis zu Wochen vorausgehen kann. Diagnostisch absolut vorrangig ist der Nachweis oder Ausschluss einer vaskulitischen AION, in der Regel einer ► **Arteriitis temporalis** (Diagnostik mittels BSG, C-reaktivem Protein und Arteria-temporalis-Biopsie). Unverzügliches Handeln zur Vermeidung eines Visussturzes am nicht betroffenen Auge. Befall beider Augen in engem zeitlichen Abstand spricht eher für vaskulitische Schädigung. Nachweis der Durchblutungsstörung bei der nicht vaskulitischen Form kann durch Fluoreszenz-Angiographie erfolgen.

Therapie

Für die nichtentzündliche AION gibt es keine spezifische Therapie [1]. Entscheidend ist die sofortige Behandlung der arteriellen AION.

gesichert

Bei der arteriell bedingten AION muss umgehend die Therapie mit Kortikosteroiden eingeleitet werden (► **Arteriitis temporalis**).

unwirksam/obsolet

Bei der nichtentzündlichen Form der AION ist die vorübergehende Gabe von Kortikoiden oder Thrombozytenaggregationshemmern ohne gesicherten Effekt. Als obsolet gilt nach einer Multizenterstudie die operative Dekompression der Optikussehne bei der progredienten NAION [2].

Prognose

Bei der NAION wird in etwa 30% eine Verbesserung von Sehschärfe und Gesichtsfeld beobachtet, bei 10–20% aber auch eine weitere langsame Verschlechterung. Bei der arteriellen AION wird durch die Kortikoidtherapie die bereits eingetretene Sehnervenschädigung nicht beeinflusst. Die Therapie soll aber ein Fortschreiten des Sehverlustes am 1. oder 2. Auge verhindern.

Literatur

1. Huber A, Kömpf D (1998) Klinische Neuroophthalmologie. Thieme, Stuttgart New York.
2. IONDT-group (ischemic optic neuropathy decompression trial search group) (1995) Optic nerve decompression surgery for NAION is not effective and may be harmful. JAMA 273: 625–632.

Akathisie

Synonyme

Praktisch als Synonym aber weniger gebräuchlich gilt der Begriff der Tasikinesie, eines unstillbaren, von der Körperlage unabhängigen Bedürfnisses, sich ständig zu bewegen.

Definition

Akathisie heißt „Unfähigkeit zu sitzen“.

Einleitung

Subjektiv ist die Akathisie gekennzeichnet von einem Gefühl der inneren Unruhe, die nach Ansicht mancher Autoren das einzige Symptom darstellen kann. Objektiv äußert sich die Akathisie in einer allgemeinen Bewegungsunruhe, in einem Umherlaufen, Trippeln, ständigen Gewichtsverlagerungen beim Sitzen, Über- und

Entkreuzen der Beine und anderen zwecklosen, oft komplexen Bewegungen der oberen Extremität (Stereotypien).

Die akute Akathisie gehört zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen (5–70% aller Behandelten) von Neuroleptika. Sie kann in Extremfällen so sehr beeinträchtigend sein, dass sie zum Suizid führt. Die tardive Akathisie persistiert auch nach Absetzen der Neuroleptika oder tritt erstmals nach Absetzen oder Neuroleptika-Dosisreduktion „akut“ auf.

Differenzialdiagnose

Vor Einführung der Neuroleptika in die Klinik war dieses Symptom extrem selten und wurde gelegentlich im Rahmen der Parkinson-Krankheit und des postenzephalitischen Parkinson-Syndroms erwähnt. Die Differenzierung der neuroleptikabedingten Akathisie von Agitiertheit bei psychiatrischer Grundkrankheit ist schwierig. Erhöhung der Neuroleptikadosis führt in der Regel zu einer Verschlechterung der akuten Akathisie und Reduktion zu einer Besserung im Gegensatz zur tardiven Akathisie.

Weitere Differenzialdiagnosen: ▶ **Restless-Legs-Syndrom**, choreatische Syndrome.

Prophylaxe

Die akute Akathisie ist behandelbar und sistiert nach Reduktion bzw. Ausschleichen der Neuroleptika. Problematisch ist die tardive Akathisie. Es sollte daher bei Verdacht auf ein tardives Syndrom eine Überprüfung der Notwendigkeit von Neuroleptika erfolgen. Wenn die Chance einer Remission wahrgenommen werden soll, muss angestrebt werden, die ursächlichen Pharmaka abzusetzen.

Therapie

gesichert

Für niedrig dosierte lipophile β -Blocker in geringer Dosierung (z. B. Propranolol 3×10 mg/d) ist in verschiedenen offenen und doppelblinden Studien eine signifikante Besserung objektiver und subjektiver Akathisie-Scores erzielt worden.

empirisch

Häufig werden vorübergehend Benzodiazepine wie Lorazepam verabreicht.

unwirksam/obsolet

Der Therapieeffekt von Anticholinergika auf die akute Akathisie ist nicht eindeutig. Tetrabenazin ist nicht genügend untersucht worden bei der tardiven Akathisie.

Nachsorge

Symptomkontrolle.

Bewertung

Mit modernen Neuroleptika sollte das Problem der Akathisie nachlassen.

Prognose

Bei der akuten/subakuten Akathisie ist die Prognose gut, sofern Neuroleptika reduziert bzw. abgesetzt oder ausgetauscht werden können. Zu der tardiven Akathisie gibt es wenig Daten.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Keine erwiesenen Empfehlungen.

Akinese

Synonyme

Bradykinese, Hypokinese

Definition

Bewegungsverarmung, im engeren Sinn die Unfähigkeit zu Willkürbewegungen bei Intaktheit aller Organe.

Einleitung

Es lassen sich drei Komponenten differenzieren: Eine Bewegungsverlangsamung oder Bradykinese, eine Verminderung der Bewegungsamplituden und Spontanbewegungen oder Hypokinese sowie 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 vorliegenden Symptomatik zumeist gerechter, da die Akinese eher einen Endzustand (▶ **akinetische Krise**) beschreibt.

Die Brady-/Hypokinese zeigt sich am deutlichsten bei wiederholter Ausführung rascher, repetitiver Bewegungen, z. B. Supinations-Pronationsbewegungen 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 Brady-/Hypokinese in einem Verlust an Spontanmotorik wie Gestik, vermindertes Mitschwingen der Arme beim Gehen oder einem schlurfendem kleinschrittigen Gang, spontaner Gesichtsmotorik (► **Hypomimie**), 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).

Differenzialdiagnose

Von den ► **Parkinson-Syndromen** abzugrenzen ist die Akinese bei psychomotorischer Verlangsamung, bei psychiatrischen Erkrankungen insbesondere Depression, Stupor, Katatonie, Paresen, motorischer Neglekt, Frontalhirnsyndrome mit vermindertem Antrieb (Abulie) und Gangstörungen bei älteren Menschen (frontale Gangstörungen, subkortikales Dysequilibrium, vorsichtiger Gang des älteren Menschen, bei PNP).

Therapie

Therapie der Grundkrankheit.

Akinetische Krise

Definition

Unter akinetischer Krise versteht man eine akute Verschlechterung der hypokinetischen Parkinson-Symptomatik mit Immobilität, Dysphagie und häufig vegetativer Begleitsymptomatik mit Tachykardie, Blutdruckanstieg und Schwitzen. Auslösend sind meist Medikamentenentzug und/oder Begleiterkrankungen (gastrointestinale oder pulmonale Infekte, chirurgische Eingriffe).

Differenzialdiagnose

- Dopaminergika-Entzug.
- Unwissentliche Neuroleptika-Gabe, die ein Wirken der Dopaminergika verhindert.
- Selten: Malignes Dopa-Entzugssyndrom, malignes neuroleptisches Syndrom.

Therapie

1. Dopaminsubstitution:
 - a) Enteral:
 - Orale L-Dopa-Gaben (mindestens 4×100 mg/d).
 - L-Dopa/Benserazid oder Carbidopa aufgelöst (z. B. Madopar® LT, Nacom® 100) via Magensonde (mindestens 4×100 mg/d L-Dopa).
 - b) Parenteral:
 - S. c. Apomorphin-Infusionen (24-stündige Vorbehandlung mit 3×20 mg Domperidon: Infusionsrate ab 2 mg/h über 12–24 Stunden).
2. Amantadininfusionen: 200 mg/500 ml 1–2×/Tag.
3. Allgemeinmaßnahmen: Parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, Thromboseprophylaxe, Pneumonieprophylaxe.

Akromegalie, hypophysäre

Definition

Im Erwachsenenalter durch überschüssige Growth-Hormone-(GH)-Produktion auftretende morphologische Veränderungen mit Vergrößerung von Händen und Füßen sowie typischer Vergrößerung der Gesichtszüge und Progenie.

Einleitung

In der Regel durch GH-produzierende Hypophysenadenome werden im Kindes- und Adoleszentenalter Gigantismus, im Erwachsenenalter Akromegalie ausgelöst. Das Manifestationsalter liegt oft zwischen 40 und 60 Jahren.

Häufige klinische Symptome sind Zephalgien, Seborrhöe, Kardiomegalie, Arthralgien, Karpaltunnelsyndrom, Diabetes mellitus.

Differenzialdiagnose

Ektopie GH- oder GHRH-Bildung ist sehr selten

und wird bei Karzinoiden und Inselzelltumoren gesehen.

Therapie gesichert

Die Therapie ist ganz überwiegend operativ wie für die ► **Adenome**, ► **Hypophyse** beschrieben. Bei persistierender Akromegalie nach Operation, oder wenn eine Operation nicht möglich ist, kann bestrahlt werden. Der maximale Erfolg wird dann erst nach 5–10 Jahren eintreten. Die Applikation des synthetischen Somatostatinanalogons Octreotide führt bei der Mehrheit der Patienten zu einer klinischen Besserung und zu einem Absinken der GH-Werte, ist jedoch eine Dauertherapie.

Laborparameter für eine erfolgreiche Therapie ist das Absinken des GH-Wertes auf unter 5 ng/ml, auf unter 1 ng/ml nach 75–100 g Glukosezufuhr und eine Normalisierung des Wertes von durch GH-induzierten Insulinlike-Growth-Factor I (IGF I).

unwirksam/obsolet

Octreotide müsste unbegrenzt subkutan verabreicht werden, es verursacht hohe Therapiekosten und ist mit einer geringeren Remissionsrate als Operation und Strahlentherapie verbunden. Es wird deshalb hier nur als vorübergehende Therapieoption bis zur Operation empfohlen.

Nachsorge

Regelmäßige endokrinologische, ophthalmologische, neurologische und kernspintomographische Kontrollen sind erforderlich.

Aktionsmyoklonus

Therapie

Therapieversuch mit Oxytriptan, Valproat, Primidon (► **Myoklonus**).

Akupunktur

Grundlagen

Therapiemethode der traditionellen chinesischen Medizin. Geht von der Vorstellung aus, dass der Körper von Energieleitbahnen (Meridianen) durchzogen ist, in denen Blut und Le-

bensenergie (Qi) fließen. Definierte Akupunkturpunkte werden mittels Nadeln stimuliert, was Yin- und Yang-Kräfte regulieren und energetische Blockaden lösen soll. Anwendung vor allem in der Schmerztherapie und bei funktionellen Störungen. Anhand bislang veröffentlichter Studien konnte auf neurologischem Fachgebiet eine Wirksamkeit u. a. in der Behandlung von Rückenschmerzen und idiopathischer Kopfschmerzen nicht belegt werden.

Akustikusneurinom

Synonyme

Vestibularschwannom

Definition

Histologisch gutartiger Tumor, der seinen Ursprung von den Schwann-Zellen der Pars superior des N. vestibulocochlearis nimmt, i. d. Regel an der Grenze von zentralem und peripherem Myelin. Sie liegen im Kleinhirnbrückenwinkel und/oder im Meatus acusticus internus.

Einleitung

Akustikusneurinome stellen die Mehrheit der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren dar, ihre jährliche Inzidenz beträgt ca. 1 pro 100.000, sie machen etwa 10% der primären intrakraniellen Tumoren aus [1]. Ca. 95% der Akustikusneurinome sind einseitig und sporadisch, beidseitige Akustikusneurinome sind praktisch beweisend für eine ► **Neurofibromatose, Typ 2**.

Klinisch äußern sie sich durch progrediente Hypakusis, Tinnitus und Schwankschwindel mit Fallneigung zur betroffenen Seite. Bei Kompression der benachbarten Nn. V und VII können entsprechende Ausfälle auftreten.

Diagnostik

Die wesentliche diagnostische Maßnahme ist die Kernspintomographie, wobei die T1-Wichtung axial in einer Schnittführung von maximal 3 mm durchgeführt und durch koronare Schichten sowie Gadolinium-DTPA ergänzt werden muss. Bei kleinen, rein intrameatalen Tumoren sind die fehlende Abgrenzbarkeit zwischen VII. und VIII. Hirnnerven und das Fehlen des intrameatalen Liquors die empfindlichsten diagnostischen Zeichen.

Zur Frage nach knöchernen Arrosionen ist die hochauflösende CT am aussagekräftigsten. Als Ausgangsbefund zur Beurteilung der therapiebedingten Hörstörung ist ein Audiogramm obligat.

Therapie

Maximalziele der Therapie sind Tumorkontrolle bzw. Tumorentfernung bei Erhaltung des Hörvermögens und der Funktion der Nervi VII und V. Als Behandlungsmodalitäten stehen Operation und Strahleneurochirurgie zur Verfügung. Mit der Operation wird die komplette Resektion des Tumors, mit der einzeitigen oder fraktionierten stereotaktischen Zielbestrahlung mit Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger ein Wachstumsstopp bzw. eine (verzögerte) Schrumpfung des Tumors erzielt. Die Entscheidung zwischen Radioneurochirurgie und Operation, sowie die Wahl des operativen Zugangsweges (translabrynthär mit obligater Anakusis, transtemporal oder subokzipital) richtet sich nach der Größe des Tumors und nach Alter und Allgemeinzustand des Patienten.

Tumoren einer Größe von >2,5 cm kommen für eine Bestrahlung nicht in Frage. Darüber hinaus sind Individualentscheidungen zwischen behandelnden Neurochirurgen und Radioneurochirurgen zu diskutieren. Für beide Therapie-modalitäten sind die publizierten Daten der erfahrenen Zentren in Deutschland in Bezug auf Tumorkontrolle, therapiebedingte Komplikationen und Langzeitschäden exzellent [1].

Nachsorge

Regelmäßige klinische Kontrolluntersuchungen inklusive Audiogramm sind erforderlich; bei Rezidivverdacht muss die Diagnostik wie oben beschrieben erneut durchgeführt werden. Eine mit Latenz nach Radioneurochirurgie auftretende Hörminderung als Folge einer Nervus-VIII-Neuropathie ist möglich.

Prognose

Die Prognose bei mikroneurochirurgischer kompletter Resektion ist exzellent; die Kontrollrate bei Radioneurochirurgie beträgt im Langzeitverlauf 95% [1].

Literatur

1. Lumenta CB, Brückmann H, Feldmann HJ, Strupp ML, Wowra B (2001). Neurinome. In: Tumorzentrum München (Hrsg.) Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. Emp-

fehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York.

Akzessorius (Nervus accessorius)

► Nervus accessorius, Läsion

Alarmreaktion

Definition

Nach Selye erste Phase des sogenannten allgemeinen Anpassungs- oder Adaptationssyndroms.

Grundlagen

Selye beschrieb drei Phasen eines allgemeinen Adaptationssyndroms des Organismus auf starke äußere Reize und Stressoren, die hauptsächlich durch die Aktivität der Nebennierenrinde bestimmt sind.

Phase I ist die Alarmreaktion, zu der es nach Auseinandersetzung des Organismus mit einer Umweltsituation kommt, an die er nicht oder unzureichend angepasst ist. Es kommt zu einer verstärkten sympathischen Aktivierung mit vermehrter Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Glukokortikoiden. Auf die Alarmreaktion folgen zeitlich die Widerstandsphase und schließlich die Erschöpfungsphase.

Albendazol

Synonyme

Methyl[5-(propylthio)-2-benzimidazol]carbammat IUPAC

ATC: [P02CA] Benzimidazol-Derivate

Zubereitungen

Eskazole® Filmtabletten.

Wirkungen

Albendazol (ABZ) ist das effektivste aller Breitband-Benzimidazole in der Humanmedizin, gut wirksam bei Helmintheninfektionen durch *Ascaris lumbricoides*, *Necator americana*

nus, *Ancylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*. Gegen systemische Cestoden wie ▶ **Echinokokken** und bei der durch *Taenia solium* verursachten ▶ **Zystizerkose**, **Neurozystizerkose** ist ABZ gut wirksam. Neben der Wirkung gegen adulte Parasiten besitzt ABZ eine ovizide Aktivität gegen Eier von *Ascaris*, Hakenwürmern und *Trichuris*. Die Hauptwirkungsweise von ABZ beruht auf der Induktion degenerativer Veränderungen von intestinalen und Tegument-Zellen der Helminthen durch Hemmung der Polymerisation von Tubulin in Mikrotubuli im Cytoplasma zurückgeführt.

Resorption

ABZ wird schnell, aber insgesamt nur in geringen Mengen nach peroraler Applikation resorbiert, allerdings zu einem viel höheren Grad als alle anderen Benzimidazole. 28% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 h und 47% über einen Zeitraum von 9 Tagen im Urin gefunden.

Verteilung

Die höchste Plasmakonzentration an ABZ-Sulfoxid beträgt weniger als 1 µg/ml und wird beim Menschen schon nach 3 h nach peroraler Gabe von 400 mg gefunden.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von ABZ-Sulfoxid beträgt beim Menschen ca. 9 h. Der resorbierte Anteil wird vollständig und schnell metabolisiert. Der Hauptmetabolit (23–26%) ist das anthelminthisch wirksame Albendazolsulfoxid.

Dosierung und Art der Anwendung

Haken- und Spulwurminfektionen des Menschen werden mit 400 mg ABZ täglich 1–2 Tage lang behandelt. Bei Infektionen mit systemischen Cestoden wie *Echinococcus* sp. werden 400 mg ABZ 2-mal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen verabreicht. Dieses Schema kann nach einem 14tägigen Intervall bis zu 12-mal wiederholt werden. Bei der Neurocysticercose wird eine Dosis von 15 mg/kgKG täglich über einen Zeitraum von 1 Monat empfohlen.

Unerwünschte Wirkungen

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von ABZ bei Kindern ist noch nicht endgültig abgesichert. Während der Therapie der Hydatido-

se und Neurocysticercose, wo höhere Dosen über einen längeren Zeitraum verabreicht werden müssen, können gelegentlich Fieber und reversible Leukopenien auftreten. Zentralnervensystem: Bei geringen Dosen, die man bei der Behandlung von Haken- und Spulwurminfektionen verwendet, treten bei einer geringen Minderheit von Patienten Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelanfälle, Mattigkeit und Schlaflosigkeit auf. Verdauungstrakt: Vorübergehend können auch epigastrische Schmerzen und Diarrhoe auftreten. Leber: Bei höheren Dosen über einen längeren Zeitraum kann es zu erhöhten Serum-Transaminasewerten und selten Hepatitis kommen. Haut: Bei höheren Dosen gelegentlich Alopezie.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Die Anwendung von ABZ während der Schwangerschaft ist wegen des Auftretens von Teratogenität und Mutagenität in einigen experimentellen Studien kontraindiziert. Ebenfalls sollte auf eine Verabreichung von ABZ bei vorliegender Leberzirrhose verzichtet werden.

Aldosteron

Synonyme

Aldocorten; Electrocortin; 11β-21-Di-hydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al(18,11-Halbacetal)

Wirkungen

Aldosteron ist ein Hormon der Nebennierenrinde, das durch Angiotensin (im Rahmen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems), durch hohe Kaliumkonzentrationen im Serum bzw. per Rückkopplung durch das hypophysäre ACTH (adrenocorticotropes Hormon) gebildet und gleichzeitig abgegeben wird. Die Wirkungen des Aldosterons werden über Rezeptoren ausgelöst. Die Wirkungen des Aldosterons im distalen Tubulus der Niere und im Endmastdarm führen zur Retention von Natriumionen und zur Mehrausscheidung von Kaliumionen sowie von Wasserstoffionen, was langfristig zur Ödembildung, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose führen kann. Die Wirkungen langfristiger Überproduktion (als primärer/sekundärer Hyperaldosteronismus) oder durch übermäßige Zufuhr betreffen: Polyurie, Polydipsie, Muskelschwäche, Parästhesien, erhöh-

ten Blutdruck, Herzvergrößerung und Herzschwäche. Die Wirkungen des Aldosterons im Gehirn zur Unterdrückung der Salzaufnahme und Ausbildung eines hohen Blutdrucks werden durch höhere Konzentrationen an Corticosteron (am MR-Rezeptor) bzw. an Cortisol (am GR-Typ 2-Rezeptor) unter Kontrolle gehalten. Wirkungen von Aldosteron am Gehirn zur Anregung eines langsamwelligen Schlafs (über GR-Rezeptoren) und Unterdrückung des REM-Schlafes sind beobachtet worden.

Wirkungsverlauf

Aldosteron wird oral nicht aufgenommen. Selbst bei i. v. Zufuhr treten seine Wirkungen wegen des indirekten Wirkungsmechanismus erst nach 1/2–1 h ein. Die Halbwertszeit ist mit 15–30 min nur kurz. Hauptmetaboliten des vorwiegend hepatischen Abbaus sind beim Menschen neben Aldosteron-18-glucuronid vor allem das Glucuronid des Tetrahydroaldosterons, das aus Dihydroaldosteron entsteht.

Anwendungsgebiete

Aldosteron wird bei allen Zuständen des direkt oder indirekt ausgelösten Aldosteronmangels (insbesondere Addison-Krankheit) substituiert. Dazu gehören Autoimmunprozesse (Autoimmunadrenalisitis und Enzymdefekte) und hypophysäre Formen (Adenome, Hypophysenapoplex). Soweit nicht durch Cortisolgabe auch die mineralocorticoiden Defizite ausreichend kompensiert werden, erfolgt heute die Substitution durch Gabe des mineralocorticoiden Fludrocortisons.

Dosierung und Art der Anwendung

0,5 mg mehrmals täglich parenteral.

Alexander-Erkrankung

Definition

Sehr seltene infantile, juvenile oder adulte
 ▶ **Leukodystrophie** mit unklarem biochemischem Defekt.

Alexie, reine

Definition

(Isolierte) Störung des Lesens bei ungestörter Schreibfähigkeit mit Unfähigkeit, die Graphemstruktur von Worten aufgrund fehlender Buchstabenidentifikation zu erkennen. Versuch der Worterkennung über alphabetische Buchstabenidentifikation unter Nichtbeachtung von Konsonantenbildung über Buchstabenkombinationen (z. B. ch durch c und h) bzw. Diphthongbildung durch Vokalkombination (z. B. au durch a und u).

Schädigungslokalisation meist links temporo-occipital (z. B. bei Posteriorinfarkt) mit Unterbrechung der Verbindungen vom erhaltenem visuellen Kortex kontralateral und den linkshemisphärischen Sprachzentren.

Differenzialdiagnose

Lesestörung durch visuoperzeptive Ausfälle im Rahmen einer kompletten homonymen Hemianopsie bzw. durch Läsionen im supplementär visuellen Kortex.

Therapie

empirisch

Erarbeitung von Fazilitationsstrategien:

- Übertragung in andere (taktile, kinetische) Sinnesmodalitäten (z. B. Nachfahren des Buchstabens, Kopieren in die Handfläche).
- Förderung von ganzheitlichem Erkennen von Wörtern durch kontextuellen Zusammenhang.
- Training von Buchstabierstrategien.

Prognose

Je nach Störungsschweregrad und Genese. Insgesamt eingeschränkt.

„Alien limb“-Phänomen

Synonyme

„alien hand sign“

Definition

Sich der willkürlichen Kontrolle entziehende komplexe Bewegung/Handlung einer Extremität bei Dissoziation der Wahrnehmung und Bewegungsplanung von Extremitäten ohne Ober-

flächen-/Tiefensensibilitätsstörung oder taktilem Neglect.

Läsionslokalisationen: Corpus callosum, mediale Frontallappen, supplementär motorischer Kortex (SMA).

Ätiologie: Ischämien (v. a. Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior), Tumore, Degeneration, Kortikobasale.

Differenzialdiagnose

- Sensibilitätsstörungen mit Fremdheitsempfinden der Extremität.
- Neglectphänomene einschließlich Plus-symptomen mit Personifikationen von Gliedmaßen.
- Nicht komplexe, unwillkürliche Extremitätenbewegungen (Hemiballismus im Neglectbereich, fokale Anfallsleiden).
- Vorderes Diskonnektionssyndrom (ideomotorische Apraxie der linken Extremitäten) durch Läsionen im vorderen Corpus callosum.

Therapie

Keine standardisierte restitutive Therapie bekannt.

Bei störenden sozialen Implikationen durch Armbewegungen ggf. Versuch einer mechanischen Beschränkung der „alien hand“ durch Festhalten oder Daraufsetzen.

Prognose

Bei geringer Datenlage insgesamt einschränkt im Sinne einer häufigen Chronifizierung. Partielle soziale Reintegration häufig nur über Kompensationsstrategien möglich (z. B. Festhalten der Hand).

Alkohol-Amblyopie

Synonyme

Tabak-Alkohol-Amblyopie, ▶ **Amblyopie**

Definition

Optikusneuropathie durch toxischen Effekt von Alkohol, sehr häufig in Kombination mit Tabak. Zusätzlich liegt meist eine Protein- und Vitamin B-arme Mangelernährung vor.

Diagnostik

Klinisch sind bilaterale, relativ symmetrische

zäkozentrale Skotome bei erhaltenem peripheren Gesichtsfeld typisch. Grenzen der Defekte bei der Perimetrie sehr verwaschen. Papillen bleiben meist unverändert, zeigen höchstens später leichte temporale Abblässung. Diagnostisch bedeutsam ist die Toxinanamnese.

Therapie gesichert

Primäre Therapie ist die Ausschaltung oder zumindest hochgradige Reduktion der Noxen Tabak und Alkohol. Begleitend sollte ausgewogene, vitaminreiche Ernährung und bei V. a. Vitaminmangel orale Applikation von Thiamin und intramuskuläre Injektion von Hydroxycobalamin (Vitamin B₁₂) erfolgen [1].

Prognose

Eine visuelle Funktionsverbesserung könnte in den Anfangsstadien erwartet werden, tritt jedoch meist trotz der beschriebenen Therapie nicht ein. Bei längerem Verlauf schlechte Prognose.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Vermeiden der Noxen Tabak und Alkohol.

Literatur

1. Huber A, Kömpf D (1998) Klinische Neuroophthalmologie. Thieme, Stuttgart New York.

Alkohol-Halluzinose

▶ **Halluzination/Halluzinose, alkoholische**

Alkohol-Rausch

Definition

Reversible exogene Psychose infolge einer akuten, übermäßigen Alkoholzufuhr mit Minderung von Selbstkontrolle und Selbstkritik, Stimulation und Enthemmung oder auch Depression.

Einleitung

Bei höheren Blutalkoholspiegeln (ab 2,0 Promille) findet man in Abhängigkeit der momentanen körperlichen Verfassung Zeichen einer vestibulo-zerebellaren Funktionsstörung mit

Rumpfataxie, Dysarthrie und Nystagmus, sowie Bewusstseinsstörung bis zum Koma.

In der Praxis bewährt hat sich die Einteilung in drei Stadien: Leichter Rausch, mittelgradiger Rausch und schwerer Rausch.

Abzugrenzen ist der pathologische Rausch, meist bereits durch kleine Mengen Alkohol ausgelöst, Minuten bis Stunden andauernder Erregungs- oder Dämmerzustand bei verminderter Alkoholtoleranz.

Differenzialdiagnose: Schädel-Hirn-Trauma, Intoxikation, ICB, psychiatrische Erkrankungen, metabolische Entgleisungen.

Diagnostik

Anamnese, auch Fremdanamnese, klinische Untersuchung und Bestimmung des Blutalkoholspiegels. Bei Verdacht auf zusätzliche Intoxikationen oder Traumata, Medikamenten- und Drogenscreening und Durchführung einer kranialen CT.

Therapie

Bei Ausschluss einer ICB, zusätzlichen Schädel-Hirn-Traumata und Intoxikation mit anderen Substanzen ist meist keine spezifische Therapie notwendig, der Spontanverlauf kann unter Beobachtung abgewartet werden.

gesichert

Bei starken Erregungszuständen: Neuroleptika, z. B. Haloperidol 5–10 mg i. v., ein- bis zweimalige Wiederholung möglich.

Bei exzessiv erhöhtem Alkoholspiegel mit drohendem Koma und kardiopulmonaler Insuffizienz: Beatmung und evtl. Hämodialyse unter intensivmedizinischen Bedingungen.

unwirksam/obsolet

Benzodazepine und Clomethiazol, da eine Wirkungsaddition befürchtet werden muss.

Naloxon ist unwirksam.

Ro 15–4513 als inverser Benzodiazepin-Agonist ist wegen seines krampf- und angstfördernden Potentials obsolet.

Auch der klinische Einsatz von α_2 -Agonisten hat sich nicht durchgesetzt.

Nachsorge

Bei wiederholtem schwerem Alkoholmissbrauch sollte dem Patienten die Möglichkeit einer ambulanten, evtl. auch stationären Entzugstherapie nahegelegt werden. Der Besuch

von Selbsthilfegruppen kann unterstützend wirken.

Prognose

Individuell und in Abhängigkeit von sozialen und psychischen Faktoren sowie Dauer und Schwere der Erkrankung sehr unterschiedlich.

Alkoholentzugsdelir

► Delir

Alkoholfolgekrankheiten, Embryopathie

Synonyme

Alkoholembryopathie, fetales Alkohol-Syndrom

Definition

Eine Alkoholembryopathie bezeichnet eine intrauterine Schädigung des Embryos durch den Alkoholkonsum der Mutter.

Einleitung

Diese Form der Embryopathie ist mit bis zu 60.000 Neugeborenen/Jahr sehr häufig und in den westlichen Ländern die häufigste Ursache für geistige Retardierung. Die betroffenen Kinder weisen oft typische Stigmata auf: Neben abfallenden Lidspalten, schmaler Oberlippe und Epikanthus besteht häufig ein Mikrozephalus mit Hydrocephalus internus. Häufig bestehen geistige und körperliche Retardierung sowie auch Missbildungen des Herzens und muskuloskeletalen Systems.

Diagnostik

Die intrauterine Ultraschalluntersuchung erlaubt die Bestimmung des Ausmaßes von möglichen Fehlbildungen.

Therapie

Es ist keine kausale Therapie vorhanden. Sie beschränkt sich daher symptomatisch auf allgemeine Förderungsmaßnahmen, Ergo- und Physiotherapie, die jedoch konsequent durchgeführt werden sollten und neben einer frühen

Diagnose für die weitere Entwicklung des Kindes hilfreich sind.

Alkoholintoxikation, Drehschwindel

Definition

Drehschwindel infolge akuter Vergiftung durch Aufnahme von mehr als 100 g Ethanol.

Einleitung

Neben den Symptomen Hyperventilation, psychomotorische Erregung, Hyperthermie und weiteren (► **Alkohol-Rausch**) Symptomen kann es im Rahmen der Alkoholintoxikation auch zu akutem Drehschwindel kommen.

Differenzialdiagnose

Drehschwindel anderer Genese: Akuter Vestibularisausfall, Labyrinthitis, Contusio labyrinthi, Neuropathia vestibularis, Felsenbeinfraktur, Zoster oticus, Epilepsie, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, M. Menière, neurovaskuläre Kompressionssyndrome.

Prophylaxe

Alkoholkarenz.

Therapie gesichert

Therapie der Alkoholintoxikation, ► **Alkohol-Rausch**.

empirisch

Evtl. zusätzlich Dimenhydrinat 50 mg alle 4–6 Stunden.

Nachsorge

► **Alkohol-Rausch**

Bewertung

► **Alkohol-Rausch**

Prognose

► **Alkohol-Rausch**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Alkohol-Rausch**

Alkoholische Polyneuropathie

A

Definition

Im Wesentlichen toxisch bedingte Schädigung peripherer Nerven durch chronische Zufuhr von Äthanol.

Diagnostik

Vorwiegend axonale Polyneuropathie mit distal- und beinbetonten sensomotorischen Defiziten und im Vordergrund stehenden sensiblen Reizerscheinungen sowie Störungen von Lage- und Bewegungssinn („Pseudotabes alcoholica“). Frühzeitig Muskelatrophien, trophische Störungen mit Hyperhidrose. Charakteristisch ist Druckschmerzhaftigkeit der Nervenstränge.

Bei den demyelinisierenden Formen spielen ätiologisch vermutlich nutritive Faktoren (Vitaminmangel) eine größere Rolle.

Therapie gesichert

Wichtigstes Therapieprinzip ist die strikte Alkoholkarenz. Zusätzlich ist ausgewogene Ernährung mit oraler Gabe von B-Vitaminen und Folsäure hilfreich; bei schweren gastrointestinalen Resorptionsstörungen auch parenterale Verabreichung. Substitutionstherapie insbesondere bei demyelinisierenden Formen als Hinweis auf vitaminmangelbedingte Ätiologie.

Prognose

Bei Alkoholkarenz keine weitere Verschlechterung, gegebenenfalls auch Verbesserung der bestehenden Symptome.

Almotriptan

Synonyme

3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(pyrrolidinosulfonylmethyl)indol IUPAC

Zubereitungen

Almogran[®] 12,5 mg Filmtabletten.

Wirkungen

Almotriptan wurde zur Behandlung der Migräne entwickelt. Es hat eine hohe und selektive Affinität zu humanen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren. Die Bindung an den 5-HT_{2A}-Rezeptor, der für

die unerwünschten vasokonstriktorischen Wirkungen an den Koronararterien verantwortlich sein soll, sowie an nicht-serotonerge Rezeptoren (dopaminerge D1- und D2-Rezeptoren oder α - und β -Adrenorezeptoren) ist vernachlässigbar [1]. Almotriptan wirkt relativ selektiv an isolierten kranialen Blutgefäßen diverser Spezies und hat im Vergleich dazu deutlich geringere vasokonstriktive Eigenschaften an peripheren Gefäßen [1,2,3]. Es hemmt die neurogen evozierte meningeale Extravasation als Modell einer neurogenen Entzündung in geringeren Konzentrationen als Sumatriptan [3]. In einer Dosisfindungsstudie (n=742) wurden 2, 6,25, 12,5 und 25 mg Almotriptan nach oraler Gabe mit Placebo verglichen. Die Wirksamkeit nach 2 h unterschied sich ab einer Dosis von 6,25 mg von Almotriptan und erreichte bei 12,5 mg 59% im Vergleich zu Placebo mit 33%. Schmerzfrei nach 2 h waren 38% der Patienten nach 12,5 mg Almotriptan und 11% nach Placebo [4,5]. In einer weiteren placebo-kontrollierten Studie mit 722 Patienten wurden 6,25 und 12,5 mg Almotriptan bei drei konsekutiven Migräneattacken mit Placebo verglichen [6]. Die Erfolgsquote nach 2 h betrug 38% für Placebo, 60% für 6,25 mg Almotriptan und 70% für 12,5 mg Almotriptan. Die Wirksamkeit bei 2 von 3 Attacken betrug 64% für die niedrige Dosis und 75% für die höhere Dosis von Almotriptan. Schmerzfrei nach 2 h waren 15% in der Placebogruppe, 30% in der 6,25 mg Almotriptangruppe und 39% in der 12,5 mg Almotriptangruppe. Die Häufigkeit wiederauftretender Kopfschmerzen über alle drei Attacken hinweg betrug 28,7 und 30,1% bei den beiden Almotriptangruppen. Begleitsymptome der Migräne wie Übelkeit, Erbrechen, Phono- und Photophobie wurden in der 12,5 mg Almotriptangruppe im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. In einer Vergleichsstudie wurden 12,5 und 25 mg Almotriptan mit 100 mg Sumatriptan oral verglichen. Hier ergab sich kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Almotriptan und Sumatriptan, allerdings war die Rate an Wiederkehrkopfschmerz für Almotriptan geringer als für Sumatriptan (18% vs. 25%) [7]. Die Rate an unerwünschten Ereignissen war allerdings bei Almotriptan geringer und für die 12,5 mg Dosierung nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo (10,9% für 12,5 mg Almotriptan und 10,1% für Placebo) [8]. Im Rahmen einer Metaanalyse [9] wurden die Daten von insgesamt 2294 Patienten analysiert. Die

Wirksamkeit von 12,5 mg Almotriptan nach 2 h betrug 61% im Vergleich zu Placebo mit 35%. Schmerzfrei nach 2 h waren 35% der mit Almotriptan behandelten Patienten und 15% mit Placebo. Für die 12,5 mg Dosis ergaben sich auch in dieser Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo. In einer Langzeitstudie wurden 762 Patienten über ein Jahr behandelt, insgesamt 13751 Attacken. Die Erfolgsquote (Schmerzlinderung nach 2 h) in dieser Langzeitstudie betrug 84,2% aller schweren und mittelschweren Attacken, Schmerzfreiheit wurde bei 58,2% der Attacken erzielt. Bei keinem der Patienten kam es zu einem Wirkungsverlust im Beobachtungszeitraum [10].

Resorption

Almotriptan weist eine gute Resorption auf und hat, verglichen mit anderen Triptanen, eine hohe orale Bioverfügbarkeit von etwa 70%. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1,5–3 h erreicht. Die Pharmakokinetik von Almotriptan ist linear, C_{max} und sowie AUC verhalten sich nach oraler Gabe von 5–200 mg dosisproportional. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Almotriptan beträgt 35%, das Verteilungsvolumen wird mit 195 l angegeben. Studien an Ratten mit ¹⁴C-markiertem Almotriptan lassen vermuten, dass die Substanz nur in sehr geringem Maß die Blut-Hirn-Schranke durchdringt (zitiert bei [1]).

Wirkungsverlauf

Die schmerzlindernde Wirkung von Almotriptan setzte in klinischen Studien bereits 30 min nach der Einnahme ein [11].

Elimination

Über 75% der verabreichten Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden, der Rest mit den Faeces. Ca. 50% der Dosis werden unverändert im Urin wiedergefunden und weitere 5% unverändert in den Faeces. Der wichtigste Biotransformationsweg der verbleibenden 45% ist die Verstoffwechslung über die Monoaminoxidase A (MAO-A) sowie über die Cytochrom P450 Isoenzyme (CYP) 3A4 und 2D6. Keiner der Meta-

boliten ist pharmakologisch aktiv. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3,5 h. Die Gesamclearance und die renale Clearance waren bei gesunden älteren Probanden im Vergleich zu einer jungen Kontrollgruppe etwas verringert. Da diese Unterschiede aber nicht klinisch relevant waren, ist bei älteren Menschen keine Dosisanpassung erforderlich. Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in bezug auf die pharmakokinetischen Parameter wurden nicht beobachtet. Die renale Ausscheidung macht ca. zwei Drittel der Gesamclearance aus und korreliert gut mit der Nierenfunktion. Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig, allerdings wird bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) nur eine Höchstdosis von 12,5 mg Almotriptan innerhalb von 24 h empfohlen, da der Anstieg der mittleren Halbwertszeit bei diesen Patienten statistisch und klinisch signifikant war. Da nur ca. 45% der Almotriptan-Elimination auf hepatischer Metabolisierung beruhen, ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung bzw. -beschränkung nötig. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Almotriptan kontraindiziert, da hier keine Studienergebnisse vorliegen.

Anwendungsgebiete

Almotriptan wird in einer Dosis von 12,5 mg oral zu Behandlung des akuten Migräneanfalls mit und ohne Aura eingesetzt.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ist 1 Tablette mit 12,5 mg Almotriptan. Eine zweite Dosis kann eingenommen werden, wenn die Substanz initial erfolgreich war und innerhalb von 24 h die Migränesymptome erneut auftreten. Ist die erste Dosis wirkungslos, sollte in derselben Attacke keine zweite Dosierung eingenommen werden. Innerhalb von 24 h sollten nicht mehr als zwei Dosierungen genommen werden. Nieren- oder Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung dürfen höchstens eine 12,5 mg Tablette in 24 h einnehmen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Almotriptan kontraindiziert, weil hier keine Daten vorliegen. Bei Kin-

dem: Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor, daher wird die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen. Bei alten Patienten: Patienten über 65 Jahre: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurde in dieser Altersklasse nicht systematisch untersucht.

Unerwünschte Wirkungen

Zentralnervensystem: Die häufigsten Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von $\leq 1,5\%$ (Inzidenz von Placebo nicht berücksichtigt) in klinischen Studien waren Schwindel, Schläfrigkeit, Erbrechen und Müdigkeit. Herz: Die Inzidenz von Brustschmerzen betrug in den placebokontrollierten Studien für Almotriptan 12,5 mg 0,2% (n=1313), für Placebo 0,3% (n=387) [12].

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit von Almotriptan bei Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht belegt. In Reproduktionsstudien am Tier wurden zwar keine schädlichen Wirkungen von Almotriptan auf Gestation, Geburt oder postnatale Entwicklung beobachtet, doch sollte eine Anwendung nur erwogen werden, wenn der zu erwartende Vorteil für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillperiode

Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Almotriptan in die Muttermilch übergehen kann. Um die Risiken der Arzneistoffaufnahme durch das Kind zu minimieren, sollte 24 h nach der Behandlung nicht gestillt werden.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Wie andere 5HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten ist Almotriptan bei Patienten mit einer Anamnese, Symptomen oder Zeichen ischämischer Herzkrankheit, schwerer Hypertonie und unkontrollierter leichter oder mittelschwerer Hypertonie kontraindiziert. Patienten mit vorangegangener zerebraler Ischämie sowie mit peripherer Gefäßkrankheit dürfen Almotriptan nicht einnehmen. Die gleichzeitige Verabreichung mit Lithium, Ergotamin (Dosierungsintervalle beachten!) und anderen Triptanen ist kontraindiziert.

Warnhinweis/Vorsichtsmaßnahmen

Wie andere Triptane darf Almotriptan nur bei eindeutiger Diagnose der Migräne (nicht bei

Basilarismigräne, hemiplegischer und ophthalmoplegischer Migräne) eingesetzt werden. Ein zeitlicher Abstand von mindestens 6 h ist bis zur Gabe von Arzneimitteln vom Ergotamintyp, mindestens 24 h zwischen der Gabe von ergotaminhaltigen Arzneimitteln und Almotriptan einzuhalten.

Wechselwirkungen

In den bisher durchgeführten Interaktionsstudien ergaben sich keine Hinweise von Wechselwirkungen mit Monoaminoxidase-A-Hemmern, Betablockern, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI), Mutterkornalkaloiden, Calciumantagonisten oder Hemmern der Cytochrom P450 Isoenzyme 3A4 und 2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Almotriptan und Ergotamin hatte keine relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Almotriptan zur Folge, allerdings ist auch hier, wie bei allen Triptanen, die gleichzeitige Gabe wegen der potenziellen Gefahr von Vasospasmen kontraindiziert. Klinisch relevante Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet. Mehrfachgabe des SSRI Fluoxetin zusammen mit Almotriptan war klinisch ohne Bedeutung. Die Mehrfachgabe des Calciumantagonisten Verapamil erwies sich ebenfalls als klinisch nicht relevant. Auch die Mehrfachgabe des Betablockers Propranolol veränderte die Kinetik von Almotriptan nicht, klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet. In vitro-Untersuchungen an menschlichen Mikrosomen zeigten, dass keine Veränderung des Metabolismus von Substanzen, die über Cytochrom-Isoenzyme (CYP) oder MAO-A bzw. -B verstoffwechselt werden, zu erwarten sind. Die gleichzeitige Einnahme mit der Nahrung ist ohne Einfluss auf die Pharmakokinetik von Almotriptan.

Toxikologie

Karzinogenität

In Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Anwendung und zur Reproduktionstoxikologie ergaben sich keine Risiken für die Anwendung von Almotriptan beim Menschen, mutagene und karzinogene Wirkungen wurden nicht festgestellt.

Akute Vergiftung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Als häufigste Nebenwirkung trat bei der

höchsten bisher verabreichten Dosis von 150 mg Schläfrigkeit auf. Eine Überdosierung sollte symptomatisch behandelt und Vitalfunktionen über einen Zeitraum von 12 h oder bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden.

Literatur

1. Bou J, Domenech T, Puig J et al. (2000) Pharmacological characterization of almotriptan: an indolic 5-HT receptor agonist for the treatment of migraine. *Eur J Pharmacol* 410:33–41
2. Bou J, Domenech T, Gras J et al. (1997) Pharmacological profile of almotriptan, a novel antimigraine drug. *Cephalgia* 17:421–422
3. Gras J, Bou J, Llenas J et al. (2000) Functional profile of almotriptan in animal models predictive of antimigraine activity. *Eur J Pharmacol* 410:43–51
4. Fernandez FJ, Cabarrocas X, Zayas JM et al. for and on behalf of the Almotriptan Dose Finding Study Group (1999) Oral almotriptan in the treatment of migraine. *Cephalgia* 19:362–362
5. Pascual J (2000) Therapy with other triptans: almotriptan. In: Diener HC (Hrsg.) *Drug treatment of migraine and other headaches*. Karger, Basel, S. 197–205
6. Pascual J, Falk RM, Piessens F et al. (2000) Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 20:588–596
7. Cabarrocas X, Zayas JM, on behalf of the almotriptan Oral Study Group (1998) Efficacy data on oral almotriptan, a novel 5-HT_{1B/D} agonist. *Headache* 38:377–378
8. Cabarrocas X, Zayas JM, for and on behalf of the Almotriptan Comparative Study Group (1999) Advantageous tolerability of almotriptan 12,5 mg compared with sumatriptan 100 mg. *Headache* 39:347
9. Martinez E, Cabarrocas X, Peris F et al. (1999) Meta-analysis of the efficacy and safety of almotriptan in the treatment of migraine. *Cephalgia* 19:362
10. Pascual J, Falk RM, Docekal P et al. (2001) The tolerability and efficacy of almotriptan in the long-term treatment of migraine. *Eur Neurol* 45 (4)
11. Almirall Prodesfarma, Bayer Vital GmbH 12,5 mg Filmtablette (2000) Fachinformation November 2000
12. Matthew NT (2000) Results of a 1-year open study on almotriptan. London, *Headache World* (abstract)

Alpers-Syndrom (infantile Polio-dystrophie)

Definition

Meist autosomal-rezessiv vererbte mitochondriale Enzephalomyopathie mit Zerstörung der grauen Hirnsubstanz.

Einleitung

Rasch progrediente Erkrankung des Kindesalters, die zu psychomotorischer Retardierung, Krampfanfällen, spastischen Paresen u. a. führt. Der Erbgang ist meist autosomal-rezessiv.

Diagnostik

► Enzephalomyopathie, mitochondriale.

Therapie

► Enzephalomyopathie, mitochondriale.

Alprazolam

Synonyme

8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo [4,3-a][1,4]benzodiazepin; Triazolobenzodiazepin

Zubereitungen

Alprazolam AZU[®] 0,25 mg/-0,5 mg/-1 mg Tabletten; Alprazolam-ratiopharm[®] 0,25 mg/-0,5 mg Tabletten; Alprazolam-TEVA[®] 0,25 mg/-0,5 mg/-1 mg Tabletten; Cassadan[®] 0,25/-0,5/-1 Tabletten; Tafil[®] 0,5/-1,0 Tabletten; Xanax[®] 0,5/-1,0 Tabletten

Wirkungen

Alprazolam ist ein Benzodiazepin mit angst- bzw. spannungslösender, antikonvulsiver, sedativ-hypnotischer, und über zentrale Mechanismen vermittelter muskelrelaxierender und amnestischer Wirkung (Diazepam). Für Alprazolam wird darüber hinaus eine spezifische therapeutische Wirksamkeit bei depressiven Erkrankungen und bei der Panikerkrankung diskutiert.

Resorption

Nach peroraler Applikation wird Alprazolam schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 80%. Maximale Plasmakonzentrationen

werden ca. 1–2 h nach Applikation erreicht. Die Plasmaproteinbindung des Alprazolams liegt im therapeutischen Bereich bei 70%.

Elimination

Alprazolam wird in der Leber zu α -Hydroxy-Alprazolam (noch biologisch aktiv) und einer größeren Anzahl anderer Metaboliten umgewandelt. Ca. 20% der Dosis werden unverändert renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit von Alprazolam beträgt 10–12 h. Alprazolam passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch sezerniert. Die Elimination von Alprazolam ist im Alter und bei Erkrankungen der Leber deutlich verlangsamt.

Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die perorale Tagesdosis liegt hier bei 1,5 mg, in Einzelfällen bis zu 4 mg. Der gleiche Dosisbereich gilt für die umstrittene Anwendung des Alprazolams bei depressiven Erkrankungen. Zur Behandlung der Panikerkrankungen werden in der Regel höhere Dosen bis zu 10 mg/d eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen

Die UW von Alprazolam entsprechen denen anderer Substanzen aus der Gruppe der Benzodiazepine (► Diazepam).

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Auch hier unterscheidet sich Alprazolam nicht von anderen Benzodiazepinen (Diazepam).

Wechselwirkungen

Alprazolam kann die Wirkung anderer zentraldämpfender Medikamente und von Alkohol verstärken. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Cimetidin kann die Wirkung von Alprazolam verstärkt und verlängert werden.

Toxikologische Eigenschaften

Die bei einer Überdosis notwendigen Maßnahmen entsprechen denen anderer Benzodiazepine (Diazepam).

ALS (amyotrophe Lateralsklerose)

Synonyme

Myatrophische Lateralsklerose, Charcot-Krankheit

Definition

Degenerative Erkrankung des 1. und 2. Motoneurons mit Paresen, Muskelatrophie, Spastik und Pyramidenbahnzeichen.

Einleitung

Die Inzidenz beträgt ca. 2/100.000. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (m:w=1,5:1). Manifestation meist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (20–80 Jahre) mit distal betonten Atrophien und Paresen (30–40% an den kleinen Handmuskeln, 30–40% an der unteren Extremität) oder Zeichen der Bulbärparalyse (ca. 25%). Faszikulationen, Hyperreflexie, Krampi, keine sensiblen oder zerebellären Symptome. Die Ätiologie ist unbekannt. 90% der Fälle sporadisch, seltener familiär (autosomal-dominant vererbt, ca. 10%). Bei etwa 10% der Patienten mit familiärer ALS ist eine Mutation der Kupfer-Zink-Superoxiddismutase nachweisbar.

Diagnostik

Elektromyographie: Nachweis florider und chronischer Denervierungszeichen, auch in klinisch nicht betroffenen Muskeln.

Elektroneurographie: Ausschluss demyelinisierender Erkrankungen sowie von Leitungsblöcken (Ausschluss ► **multifokale motorische Neuropathie**).

Transkranielle Magnetstimulation: Nachweis einer verlängerten zentralen motorischen Leitungszeit.

MRT: Ausschluss einer zervikalen Myelopathie.

Labor: Vitamin B₁₂ und Folsäure, Schilddrüsenwerte, Immunelektrophorese, Lues-Serologie, HTLV1, Anti-GM1-Antikörper.

Liquor: Allenfalls geringe Eiweißerhöhung.

Therapie

Eine kurative Therapie existiert bislang nicht.

gesichert

Der Glutamatantagonist Riluzol (Rilutek[®], 100 mg/d) verzögert die Progredienz um Monate [1].

empirisch

Krankengymnastik, Hilfsmittelversorgung (z. B. Peroneausschiene) zur Erhaltung der Funktion des Bewegungsapparates. Logopädie, bei Anarthrie evtl. Sprachcomputer. Schluckstörungen mit massivem Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Aspiration machen die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) erforderlich. Bei Atemstörungen bestehen Möglichkeiten von der nichtinvasiven Maskenbeatmung bis hin zur Heimbeatmung über ein Tracheostoma.

unwirksam/obsolet

Eine Vielzahl von Substanzen (Vitamine, Immunsuppressiva, i.v. Immunglobuline, Kortikosteroide, Hormone, α -Interferon) wurden untersucht, ohne dass ein Nutzen nachgewiesen werden konnte.

Prognose

Meist unauffhaltsam progredienter Verlauf, mittlere Überlebensdauer 3,5 Jahre nach Beginn der Symptomatik. Etwa 10% der Erkrankten leben länger als 10 Jahre. Bulbärer Beginn, höheres Lebensalter und niedrige Vitalkapazität sind Indikatoren für eine schlechtere Prognose. Limitierend für die Lebenserwartung ist die respiratorische Insuffizienz.

Literatur

1. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V for the Amyotrophic Lateral Sclerosis / Riluzole Study Group-II (1996) Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 347: 1425–1431.

ALS-Parkinson-Demenz-Komplex

Definition

Variante der amyotrophen Lateralsklerose im ostasiatischen Raum (Guam, Neu-Guinea, Japan) mit Inzidenzen bis zu 1.000/100.000.

Alteplase

Definition

Der Gewebe-Plasminogen Aktivator ist eine endogene Serinprotease, die Fibrin-gebundenes Plasminogen in Plasmin umwandelt und da-

ALS (amyotrophe Lateralsklerose). Tab. 1: Symptomatische medikamentöse Therapie bei ALS

	Substanz	Handelspräparat (Beispiel)	Dosierung (Richtwerte)
Spastik	Baclofen	Lioresal®	3×5– 3×25 mg
	Tizanidin	Sirdalud®	3×2–3×12 mg
Muskelkrämpfe	Carbamazepin	Tegretal retard®	1×200–3×400 mg
	Chininsulfat	Limptar®	1–2×200 mg
	Phenytoin	Phenhydantol®	1–3×100 mg
Pathologisches Lachen/ Weinen	Amitriptylin	Saroten®	10–150 mg
	L-Dopa	Madopar®	500–600 mg
	Fluoxetin	Fluctin®	1–3×20 mg
Hypersalivation	Amitriptylin	Saroten®	10–150 mg
	Scopolamin	Scopoderm TTS®	1 mg/72 h
	Clonidin	Catapresan®	0,15–0,3 mg

durch die Fibrinolyse des Thrombus bewirkt. Auf ungebundenes Plasminogen im Plasma zeigt es kaum Wirkung. t-PA wird als einkettiges Polypeptid gebildet, das auf der Fibrinoberfläche in die zweikettige Form gespalten wird. Alteplase ist ein durch rekombinante DNS-Technologie erhaltener t-PA. Gentechnologisch wird nach Isolierung und Exprimierung des Gens für den menschlichen Gewebe-Plasminogen-Aktivator ein Plasmid gebildet, das die cDNS für t-PA und Start- und Stoppsignal enthält. Dieses wird in die DNS von *Escherichia coli* eingebaut.

Synonyme

Fibrinokinase; Gewebe-Plasminogen-Aktivator; Plasminogen human-Aktivator; TPA (tissue plasminogen activator), einkettige Rekombinante=Alteplase
Offizinell: (Mar 30)

Zubereitungen

Actilyse® 10 mg/-20 mg/-50 mg/-100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Inkompatibilitäten

Alteplase soll nicht im gleichen Behältnis mit Dobutamin, Dopamin, Glycerin Trinitrat oder Heparin gemischt werden. Verdünnungen von Alteplase (0,09 und 0,16 mg/ml) mit 5%iger Glukose Injektion führten zur Ausfällung.

Wirkungen

t-PA (=Gewebeplasminogenaktivator) ist der bedeutendste physiologische Aktivator der Fibrinolyse. t-PA wird von Endothelzellen synthetisiert, ist in den meisten menschlichen Organen und Geweben enthalten und kann nach Stimulation (z. B. durch physischen oder psychischen Stress, venöse Stauung oder Infusion vasoaktiver Substanz) als aktives einkettiges Molekül aus den Endothelzellen freigesetzt werden. Für die klinische Anwendung steht heute biotechnologisch produzierter rekombinanter t-PA zur Verfügung. Durch t-PA wird im Plasminogenmolekül eine Arg560-Val561-Bindung gespalten, so dass Plasmin entsteht. Plasmin seinerseits bewirkt durch proteolytische Spaltung einer Arg-Ile-Bindung die Entstehung eines zweikettigen t-PA, der vorwiegend an niedrig-affine Bindungsstellen des Fibrins bindet und ebenfalls fibrinolytisch aktiv ist. Plasmin selbst katalysiert die Hydrolyse eines breiten Spektrums von Peptidbindungen; es bewirkt sowohl den Abbau von Fibrin, aber auch von Plasminogen und anderen Gerinnungsfaktoren. t-PA wird nur auf bestimmte Reize und selektiv am Ort von Fibrinablagerungen oder Thromben aus den Endothelzellen in das Blut freigesetzt. In Abwesenheit von Fibrin ist t-PA nur ein sehr schwach wirksamer Plasminogenaktivator und wird darüberhinaus durch Inhibitoren schnell inaktiviert und über die Leber eliminiert. Der wichtigste Plasmainhibitor von t-PA ist der „plasminogen activator inhibitor 1“ (PAI-1),

ein Serinproteaseninhibitor, dessen Produktion und/oder Freisetzung aus verschiedenen Zellen durch unterschiedliche Stimuli (u. a. Thrombin) reguliert wird und der sowohl die ein- als auch die zweikettige Form von t-PA inaktiviert. Die Aktivierung von t-PA ist bei Anwesenheit von Fibrin aufgrund einer stark erhöhten Affinität zum Substrat um das 1.000–1.500fache größer, was durch die Bildung eines thermodynamisch stabileren ternären Komplexes aus Fibrin, Plasminogen und t-PA bedingt ist. Die hohe Affinität von t-PA zum Plasminogen in Anwesenheit von Fibrin bewirkt eine effektive lokale Aktivierung der Fibrinolyse, während die Plasminogenaktivierung durch t-PA im Plasma vergleichbar gering ist. Hinzu kommt, dass im Gegensatz zu freiem Plasmin das an der Fibrinoberfläche gebundene Plasmin nur sehr langsam durch α 2-Antiplasmin inaktiviert wird, da durch die Bindung sowohl die Lysin-Bindungsstellen als auch das aktive Zentrum geschützt sind. Aufgrund der fibrin-selektiven Wirkung von t-PA und der daraus resultierenden Konzentration der Wirkung direkt am Thrombus werden im Blut zirkulierendes Fibrinogen und andere Plasmaproteine in geringerem Ausmaß gespalten.

Resorption

t-PA ist aufgrund seines Wirkungsmechanismus und der klinischen Indikation ausschließlich zur i. v. Applikation vorgesehen.

Verteilung

Die Pharmakokinetik von t-PA wurde sowohl an gesunden Probanden als auch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bestimmt. Bei gesunden Probanden wurde t-PA in einer Dosis von 0,25 mg/kg über 30 min infundiert. Die Plasmakonzentration von TPA stieg während der Infusion rasch an. Nach Beendigung der Infusion wurde t-PA mit einer initial schnellen Phase ($t_{1/2\alpha}$) von $3,3 \pm 0,4$ min und einer folgenden langsamen Phase ($t_{1/2\beta}$) von 26 ± 12 min, die von untergeordneter Bedeutung war, aus dem Plasma eliminiert. Die totale Plasmaclearance betrug 687 ± 63 ml/min, das initiale VVol. $3,9 \pm 0,6$ l, das VVol. im Steady State $7,2 \pm 1,0$ l. Die pharmakokinetischen Daten von t-PA, die bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt während koronarer Thrombolyse ermittelt wurden, ähnelten denjenigen bei gesunden Probanden. Die Bolusgabe von 10 mg t-PA über

2 min führte zu Plasmaspiegeln von 3.310 ± 50 ng/ml. Die anschließende Infusion von 50 mg TPA/1 h und 30 mg/1,5 h ergab Steady-State-Spiegel von 2.210 ± 470 ng/ml bzw. 930 ± 200 ng/ml. Bei den Patienten wurden folgende pharmakokinetischen Parameter ermittelt: $t_{1/2\alpha}$ $3,6 \pm 0,9$ min, $t_{1/2\beta}$ $16,0 \pm 5,4$ min, Gesamtclearance 380 ± 74 ml/min, initiales VVol. $2,8 \pm 0,9$ l, VVol. im Steady State $9,3 \pm 5,0$ l.

Elimination

Die schnelle Elimination von t-PA erfolgt nahezu ausschließlich über die Leber, wobei sowohl ein proteinvermittelter Abbau über Hepatozyten als auch ein carbohydrate-vermittelter Abbau über Endothelzellen von Bedeutung sind. t-PA wird proteolytisch zu Aminosäuren abgebaut, die keine pharmakologische oder toxikologische Aktivität besitzen. Aufgrund der hepatischen Elimination ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Beeinflussung der Pharmakokinetik von t-PA zu erwarten.

Anwendungsgebiete

Eine der wichtigsten Indikationen für die klinische Anwendung von t-PA ist die Behandlung des akuten Myokardinfarkts. Weitere Anwendungsgebiete für t-PA sind die Behandlung tiefer Venenthrombosen, pulmonaler Embolien, sowie die Therapie von Thrombosen in peripheren arteriellen Gefäßen. In der Neurologie Einsatz beim akuten Hirninfarkt innerhalb eines 3 h - (i. v.) bzw. 6 h-Fensters (i. a.).

Unerwünschte Wirkungen

Aufgrund der thrombolytischen Wirkung können bei der therapeutischen Anwendung von t-PA Blutungskomplikationen auftreten, die durch den Einfluss des Thrombolytikums auf das Gerinnungssystem, die Gefäßwand und den hämostatischen Pfropf bedingt sind, wobei eine zusätzliche Therapie mit Antikoagulantien oder Plättchenfunktionshemmstoffen die Blutungsneigung verstärken kann. Dabei kann es sich um Blutungen an Punktionsstellen, im Gastrointestinaltrakt, um Hämaturie oder Zahnfleisch- und Nasenbluten handeln. Intrakranielle Blutungen bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts in 0,4–0,7%.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

t-PA sollte nicht angewendet werden bei Patien-

ten mit hämorrhagischen Diathesen, oraler Antikoagulantientherapie, nachgewiesenem Ulcus duodeni oder ventriculi, Colitis, Ösophagusvarizen, Aortenaneurysmen, nicht beherrschter arterieller Hypertonie, nur kurz zurückliegenden Traumen oder Operationen, metastasierenden malignen Erkrankungen, arteriovenösen Missbildungen, in der Schwangerschaft und kurz nach der Geburt.

Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe bzw. mehrtägiger Vorbehandlung mit Heparin, Kumarin, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Lidocain, Nitroglycerin, Propranolol und Digoxin wurden im Tierversuch keine Wirkungsveränderungen oder ein unerwartetes Auftreten von unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei vorbestehender Einnahme oraler Antikoagulantien kann jedoch die Blutungsgefahr erhöht sein.

Toxikologische Eigenschaften

Bei der Prüfung der akuten Toxizität von t-PA an der Ratte und am Affen nach i. v. Bolusinjektion bzw. 1-stündiger Infusion erhielten die Tiere ein Vielfaches der humantherapeutischen Dosis/kg KG/t, ohne dass toxische Wirkungen auftraten. Bei wiederholter Anwendung über 2 bzw. 4 Wochen an Ratten, Hunden und Affen (Infusion über 30 min, bei Hunden Langzeitinfusion von 5–6 h) wurden außer einer erhöhten Blutungsneigung insbesondere im Injektionsbereich keine toxischen Effekte beobachtet. Die Untersuchung von t-PA auf Mutagenität und Cancerogenität verlief negativ.

Alternans-Syndrom

Definition

Überbegriff für Hirnstammläsionen mit Kombination von verschiedenen Halbseitensymptomen aufgrund unterschiedlicher Kreuzungshöhen der verschiedenen sensiblen und motorischen Bahnen.

Häufigste Alternans-Syndrome:

- ▶ **Wallenberg-Syndrom** (dorsolaterale Medulla oblongata),
- ▶ **Weber-Syndrom** (ventrales Mesenzephalon),
- ▶ **Millard-Gubler-Syndrom** (kaudale Brücke),

- ▶ **Jackson-Syndrom** (mediale Medulla oblongata).

Differenzialdiagnose

- Seitendifferente Ausfälle bei Karotisdissektionen (ipsilaterales peripheres Horner-Syndrom und kontralaterale sensomotorische Hemiparese).
- Bilaterale Läsionen.

Therapie

- ▶ **Hirninfarkte** (einschließlich Rehabilitation).

Nachsorge

- ▶ **Hirninfarkte**

Prognose

Bei umgrenzten ischämischen Hirnstammläsionen insgesamt gut, häufig Restitutio ad integrum.

Alzheimer-Erkrankung

Synonyme

Demenz vom Alzheimer Typ

Definition

Durch einen progressiven Verlust der Gedächtnisleistungen und der kognitiven Funktionen charakterisierte chronisch-neurodegenerative Erkrankung ungeklärter Ätiologie.

Einleitung

Die ▶ **Demenz** vom Alzheimer Typ (AD) ist mit weltweit 50–60%, bei über 80-Jährigen mit mindestens 65% die häufigste Ursache von Demenzen. Die Prävalenz der Alzheimer-Demenz ist deutlich alterskorreliert (30–59 Jahre: 0,02%; 80–90 Jahre: 10,8%). Die AD ist die vierthäufigste Todesursache in den westlichen Ländern (nach Herzinfarkt, Krebs und ▶ **Schlaganfall**). Bei ca. 7% aller Betroffenen findet sich eine positive Familienanamnese bezüglich dementieller Syndrome. Bei einem Teil dieser Gruppe mit familiärer AD konnten autosomal-dominante Gendefekte, die zu einer AD vor dem 50.–60. Lebensjahr führen können, auf den Chromosomen 1, 14 und 21 nachgewiesen werden (Presenilin-1-Gen auf Chromosom 14, Presenilin-2-Gen auf Chromosom 1, Mutationen im Gen des Amyloidvorläuferproteins auf

Chromosom 21). Morphologisches Korrelat der AD ist ein kortikaler Synapsenverlust; neuropathologische Befunde sind fibrilläre Zytoskelettveränderungen der entorhinalen, hippocampalen und isokortikalen Nervenzellen und korti-

kale Ablagerungen des β -Amyloidproteins (Hauptbestandteil der sog. Amyloidplaques). Risikofaktoren für das Entstehen einer AD sind das Vorhandensein ApoE4-Allels des **ApoE (Apolipoprotein-E)**, familiäre Belas-

Alzheimer-Erkrankung. Tab. 1: Differenzialdiagnostik der Alzheimer-Demenz

Erkrankung	Charakteristika
Vaskulär-bedingte Demenz	Oft abrupter Beginn oder abrupte Verschlechterung (aber auch schleichender Verlauf möglich) Fluktuationen mit intermittierender Besserung im Verlauf Emotionale Inkontinenz Anamnestic Risikofaktoren für Gefäßkrankung Infarkte in CT/MRT Leukoaraiosis in CT/MRT Fokaler Hypometabolismus in SPECT/PET
Frontallappendemenz	Persönlichkeitsveränderung (Apathie oder Enthemmung) Planungsdefizite gegenüber Gedächtnisstörung im Vordergrund Unauffälliges EEG, frontale Atrophie in CT/MRT Frontaler Hypometabolismus in SPECT/PET
Subkortikale Demenzen	Psychomotorische Verlangsamung Vor, gleichzeitig oder kurz nach Beginn der Demenz auftretende Bewegungsstörung
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	Früh auftretende Myoklonien, zerebrale Anfälle, Ataxie Paranoide oder halluzinatorische Symptome Rasche Progression, triphasische Wellen im EEG
HIV-Enzephalopathie	Infektionsverdacht aus Anamnese Positive Serologie
Neurolues	Positive Serologie bei obligater Routineuntersuchung
Normaldruckhydrozephalus	Apraktische Gangstörung fast immer vor demenzieller Symptomatik, später hinzukommende Inkontinenz Vergrößerte Ventrikel in CT oder MRT
Demenz bei genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen (z.B. M. Niemann-Pick Typ C)	Früher Erkrankungsbeginn, positive Familienanamnese Oft zusätzlich Polyneuropathie, Ataxie, Sehstörung
Demenz bei diffuser Nervenzellschädigung im Rahmen einer globalen Hypoxie, Ischämie, Hypoglykämie oder bei Leber- oder Nierenversagen	Anamnese, metabolisch bedingte Bewusstseinsstörungen Zeichen einer Organinsuffizienz Auffälligkeiten im Routinelabor
Korsakow-Syndrom	Rein amnestisches Syndrom ohne weitere klinisch auffällige kognitive Defizite Konfabulationen Meist Alkoholabusus in der Anamnese

tung, neurodegenerativer Erkrankungen, ► **Schädel-Hirn-Traumen**, geringe Schulbildung, psychosoziale Inaktivität.

Diagnostik

Klinische Erkennungsmerkmale: Schleichender Beginn mit progredienter Verschlechterung aller Symptome, kortikales Profil der kognitiven Störungen, für die sich keine andere Ursache finden lässt, ► **NINCDS/ADRDA-Kriterien**, Beeinträchtigung aller kognitiven Fähigkeiten (► **Orientierung**, Praxis, ► **Aphasie**, Schreibstörungen, Rechenstörungen), insbesondere der ► **Merkfähigkeit** in der Frühphase. Fremdanamnestisch diskrete Verhaltensänderungen (sozialer Rückzug). Als Standarttest ► **Minimal-Mental-State-Test**. In der Regel normaler Neurostatus, häufig im Verlauf extrapyramidalmotorische Symptome, ► **zerebrale Anfälle**, ► **Myoklonien**. In bis zu 70% depressive Verstimmung und innere Unruhe, in 20% Apathie, Wahnsymptome und (optische) Halluzinationen in 10–17%, Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, im Verlauf Inkontinenz.

Im EEG Reduktion der α -Ausprägung mit zunehmender Allgemeinveränderung (auch bei 20–40% nichtdementer alter Menschen).

Mit bildgebenden Verfahren (CCT, kraniales MRT) Ausschluss anderer Demenzursachen wie ► **Hydrozephalus**, vaskulärer Läsionen, Raumforderung). Bei 20% aller AD-Patienten unauffälliges CT. Statistisch korreliert Schwere der Erkrankung mit Atrophie des Hippokampus und parahippokampaler Areale mit äußerer Atrophie des medialen Temporallappens und Erweiterung des temporalen Anteils der Seitenventrikel. Eine Single-Photonen-Emissionstomographie (SPECT) zeigt typischerweise eine Reduktion des parietotemporalen, teils auch frontalen Blutflusses (Sensitivität und Spezifität 70–80%). In der Positronenemissionstomographie (PET) parietotemporale Glukoseminderutilisation (Sensitivität und Spezifität 90%).

Therapie

Therapie kognitiver und nichtkognitiver Symptome, Kognitives Training, Beratung der Bezugspersonen. Bei einem progredienten neurodegenerativen Prozess wie der AD ist eine durch die medikamentöse Behandlung erreichte geringe Verbesserung oder ein Gleichbleiben der Leistung über einen mehrmonatigen Zeitraum schon als Erfolg zu werten! Derzeitige

medikamentöse Therapieregime kognitiver Symptome basieren z. T. auf der Grundlage biochemischer Neurotransmission, die anhand von Testverfahren evaluiert wurden und die Progression der AD verhindern oder verzögern sollen. In den letzten Jahren wurden hierzu einige kontrollierte Studien veröffentlicht [2]. Unter einer Behandlung mit Galantamin konnte sogar eine Verbesserung der kognitiven Leistungen (Kognitive Subscala der AD Assessment Scale und CIBIC-plus) und des Allgemeinzustandes verzeichnet werden.

gesichert

In Bezug auf Testverfahren (Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive Subscale):

- Galantamin 24 mg/die (Reminyl[®]): Reversibler, kompetitiver Cholinesterasehemmer und allosterischer Modulator der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren. NW: Gastrointestinal, selten Verwirrtheit, Tremor [7].
- Donepezil 10 mg/die (Aricept[®]): Cholinesterasehemmer. NW: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe [9].
- Rivastigmine 6–12 mg/die (Exelon[®]): Cholinesterasehemmer. NW: Übelkeit, Erbrechen [8].
- Tacrine 4×40 mg/die (Cognex[®]): Cholinesterasehemmer. NW: Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Leberenzyme [5].
- Gingko biloba 120 mg/die (Tebonin[®] forte): möglicherweise Radikalfänger, NW: Nicht nennenswert [6].

In Bezug auf Verhinderung oder Verzögerung der Progression der AD:

- Alpha-Tocopherol 2000 IU/die (Vitamin E): Radikalfänger.
- Selegilin 10 mg/die (Deprenyl[®]): MAO-B-Hemmer. NW: Schwindel, Ödeme, Schlafstörungen [10].

empirisch

- Nicergolin 2×30 mg/die (Sermion[®]): Nootropikum. NW: Nicht nennenswert.
- Piracetam 8–13 g/die (Normabrain[®]): Nootropikum. NW: Unruhe.
- Memantine 0–20 mg/die (Axura[®]): Glutamatmodulator. NW: Unruhe, Schwindel.

Siehe auch ► **Nootropika**.

unwirksam/obsolet

- Niedrigdosiertes Prednison [1].

- Östrogenbehandlung bei Frauen [3].

Nachsorge

Bei Pharmakotherapie nichtkognitiver Symptome (z. B. Unruhe, Depression, Aggressivität, paranoide Symptomatik) einschleichende Dosierung sinnvoll.

1. Neuroleptika:
 - Risperidon 2–6 mg/die (Risperdal[®]).
 - Melperon 25–150 mg/die (Eunerpan[®]).
 - Pipamperon 40–360 mg/die (Dipiperon[®]).
2. Antidepressiva:
 - Citalopram 20–60 mg/die (Cipramil[®]).
 - Paroxetin 10–40 mg/die (Seroxat[®], Taganis[®]).
 - Mianserin 30–90 mg/die (Tolvin[®]).
 - Moclobemid 300–600 mg/die (Aurorix[®]).

► Demenz

Bewertung

Unter den klinisch getesteten Substanzen Cholinesterasehemmer und Gingko-Extrakte annähernd gleiche, wenn auch geringe Effizienz. Keine Unterschiede bei den Cholinesterasehemmern hinsichtlich der Effizienz, bei Donepezil wurden weniger NW beobachtet. Bei der Behandlung depressiver Symptome können trizyklische Antidepressiva delirante Zustände hervorrufen und die kognitiven Leistungen verschlechtern, daher sollten selektiv serotoninerge Präparate oder Monoaminoxidasehemmer eingesetzt werden.

Prognose

Klinischer Verlauf im Mittel 8 Jahre (Spannweite 2–15 Jahre).

Diätetik/Lebensgewohnheiten

Hinweise für eine gewisse Prophylaxe nach langfristiger Einnahme (länger als 24 Monate) von nichtsteroidalen Antirheumatika [4].

Literatur

1. Aisen et al. (2000) A randomized trial of prednisone in Alzheimer's disease. *Neurology* 54 (3): 588–593.
2. Alastair J.J., Wood M.D (1999). Treatment of Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine* 341:1670–1679.

3. Henderson et al. (2000) Estrogen for Alzheimer's disease in women. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 54:295–301.
4. In't Veld BA, Ruitenberg A, Stricker BH et al. (2001) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 345:1515–1521.
5. Knapp MJ, Knopmann DS, Soloman PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A (1994). 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer disease. *JAMA* 271:985–991.
6. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedmann AM, Schatzberg AF (1997). A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 278:1327–1332.
7. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W (2000). Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group *Neurology*. Jun 27; 54(12):2261–8.
8. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer disease: international randomized controlled trial. *BMJ* 318:633–638.
9. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT (1998). Donepezil study group. A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 50:136–145.
10. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. (1997) A controlled trial of selegeline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 336:1216–1222.

Alzheimer-Erkrankung, NINCDS/ADDA-Kriterien

Definition

Ausführliche Kriterien zur klinischen Diagnostik einer **Alzheimer-Erkrankung** mit Unterscheidung einer klinisch möglichen und klinisch wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz. Siehe Tab. 1.

Amantadin/-Salze

Synonyme

Adamantan-Amine (Amantadin, Memantin)

Alzheimer-Erkrankung, NINCDS/ADRDA-Kriterien. Tab. 1: NINCDS-/ADRDA-Kriterien für die Diagnose der Alzheimer-Demenz

Klinisch mögliche Alzheimer-Demenz („possible AD“)

- Dementielles Syndrom mit atypischer Symptomatik oder atypischem Verlauf ohne erkennbare andere neurologische oder internistische Demenzursache
- Dementielles Syndrom mit gleichzeitig vorliegender anderer Erkrankung, die auch eine Demenz erzeugen kann, in diesem Fall aber nicht als entscheidende Ursache angesehen wird
- Progredientes Defizit in nur einem kognitiven Bereich

Klinisch wahrscheinliche Alzheimer-Demenz („probable AD“)

1. Notwendige Voraussetzungen

- Zeichen einer Demenz in der klinischen Untersuchung und bei neuropsychologischen Tests (z. B. Mini mental state)
- Defizite in 2 oder mehr kognitiven Bereichen
- Fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen
- Keine Bewusstseinsstrübung
- Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr
- Ausschluss einer anderen körperlichen oder neurologischen Krankheit, die für die Symptomatik verantwortlich gemacht werden kann

2. Unterstützende Befunde

- Fortschreitende Verschlechterung der Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)
- Beeinträchtigungen des Alltagslebens und Verhaltensänderungen
- Positive Familienanamnese für Alzheimer-Demenz, besonders falls neuropathologisch gesichert
- Normalbefund einer Liquoranalyse, unspezifische EEG-Veränderungen, CT-gesicherte Progression einer zerebralen Atropie

3. Mit der Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz vereinbar

- Plateaus im Krankheitsverlauf
- Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahn, Verkennungen, Halluzinationen, „katastrophisierende Reaktionen“, Störungen des Sexualverhaltens, Gewichtsverlust
- Besonders bei fortgeschrittener Erkrankung: erhöhter Muskeltonus, Myoklonien, Gangstörungen, Krampfanfälle
- Normales CCT

4. Befunde und anamnestische Angaben, die die Diagnose einer Alzheimer-Demenz unwahrscheinlich erscheinen lassen

- Plötzlicher Beginn
- Früh auftretende fokale-neurologische Ausfälle: Hemiparesen, Gesichtsfeldausfälle, Ataxien
- Früh auftretende Krampfanfälle und Gangstörungen

Zubereitungen

Amantadin-Hydrochlorid bzw. Amantadinsulfat.

Amantadin-ratiopharm[®], Amantadin-AMANTADIN[®], Amantadin-TEVA[®], Amantagamma[®], Amanta-Sulfat-AZU[®], Amixx[®], Cerebramed[®], PK-Merz[®], tregor[®]).

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Amantadin-Hydrochlorid bzw. Amantadinsulfat (Adekin[®], Aman[®], Amanta 100 mg AbZ, Amantadin AL 100, Amantadin-beta[®], Amantadin Holsten, Amantadin-neuraxpharm[®],

Wirkungen

Die Wirkung des Virustatikums Amantadin wurde von Schwab Ende der 60er-Jahre zufällig entdeckt. Es bewirkt bei alleiniger und kom-

biniertes Anwendung eine wesentliche Besserung der Kardinalsymptome des ► **Parkinson-Syndroms**. Es beeinflusst vor allem die Akinese, aber auch den Rigor, Tremor und Bradyphrenie günstig. Oft erfolgt eine Besserung der Stimmung, Lockerung des Gesichtsausdrucks, Rückgang von Talghypersekretion und Hypersalivation. Im Allgemeinen tritt die Besserung 24–48 h nach Behandlungsbeginn ein, spätestens nach 1 Woche. Das Wirkungsoptimum wird nach Tagen bis wenigen Wochen erreicht.

Pharmakologische Daten

Der Wirkungsmechanismus von Adamantanaminen auf Parkinson-Symptome dürfte in der antagonistischen Wirkung an NMDA-Rezeptoren in den Basalganglien beruhen. Der NMDA-Rezeptor stellt einen von 4 verschiedenen Glutamaterezeptortypen dar. Glutamat wirkt als exzitatorischer Neurotransmitter unter anderem in Projektionsneuronen aus dem Nucleus subthalamicus zum inneren Pallidumglied. Letztere Projektion ist bei der Parkinson-Krankheit sekundär überaktiv, ihre Blockade führt in Tiermodellen der Parkinson-Krankheit zu deutlicher Symptomverbesserung. Die Antiparkinsonwirkung von Amantadin könnte auf einer Interaktion mit dieser glutamatergen Projektion beruhen, ebenso wirkt die Substanz experimentell an striatalen Interneuronen indirekt anticholinergisch.

Amantadin wird zwar langsam, aber vollständig absorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen von etwa 250 ng/ml bzw. 500 ng/ml werden innerhalb von 3–4 h nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 100 mg bzw. 200 mg Amantadin erreicht. Im Gegensatz zu Amantadin-Hydrochlorid führt die Verabreichung von Amantadin-Sulfat zu tieferen C_{max}, welche später auftreten. Maximale Blutspiegel werden zwischen 5 und 15 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis des Sulfatsalzes erreicht. Nach Einmalgabe von 100 mg des Sulfatsalzes beträgt der maximale Blutspiegel 0,15 µg/ml. Bei einer Dosierung von 200 mg/Tag tritt ein Steady State nach 4–7 Tagen ein.

In vitro wird Amantadin zu 67% an Plasmaproteine gebunden. Ein erheblicher Teil der Substanz bindet an rote Blutzellen. Die Amantadin-konzentration der Erythrozyten ist bei gesunden Probanden 2,66× höher als die Plasmakonzentration.

Das apparente Verteilungsvolumen des Wirkstoffs beträgt 5–10 l/kg, was auf eine hohe Bindung im Gewebe hinweist. Es nimmt mit zunehmender Dosis ab. Die Konzentrationen von Amantadin sind in der Lunge, im Herzen, in den Nieren, in der Leber und der Milz höher als im Blut. Nach mehreren Stunden akkumuliert der Wirkstoff im Nasenschleim.

Amantadin passiert die Blut-Hirn-Schranke. In welchem Ausmaß dies geschieht, ist jedoch nicht quantifizierbar.

Es tritt in die Muttermilch über und passiert die Plazentaschranke.

Amantadin wird in geringem Ausmaß metabolisiert, in erster Linie durch N-Acetylierung. Ob dieser Stoffwechselweg durch den Acetylierer-Phänotyp beeinflusst wird, ist bisher noch ungeklärt.

Von gesunden jungen Erwachsenen wird der Wirkstoff mit einer durchschnittlichen Plasmaeliminationshalbwertszeit von 1 h (10–31 h) ausgeschieden. Die Gesamtplasmaclearance entspricht in etwa der renalen Clearance (250 ml/min). Die renale Clearance von Amantadin ist viel höher als die Kreatinin-Clearance, was auf tubuläre Sekretion der Substanz hinweist. Eine Einzeldosis Amantadin wird im Laufe von 72 h folgendermaßen ausgeschieden: 65–85% unverändert, 5–15% als Acetyl-Metabolit mit dem Harn und 1% mit den Faeces. Nach 4–5 d werden 90% der Dosis unverändert im Urin aufgefunden. Die Eliminationsgeschwindigkeit wird durch den pH-Wert des Harns wesentlich beeinflusst. Mit steigendem pH-Wert verringert sich die Ausscheidung.

Im Vergleich zu Daten von gesunden jungen Erwachsenen ist die Halbwertszeit bei älteren Menschen häufig verdoppelt und die renale Clearance vermindert. Das Verhältnis zwischen der renalen Clearance von Amantadin und der Kreatinin-Clearance ist bei älteren Menschen niedriger als bei jungen Menschen. Die tubuläre Sekretion verringert sich bei älteren Menschen stärker als die glomeruläre Filtration. Bei älteren Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann die Verabreichung von 100 mg/d über einen Zeitraum von 14 d zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration in den toxischen Bereich führen. Bei Niereninsuffizienz kann es zur Akkumulation von Amantadin und dadurch zu schweren Nebenwirkungen kommen.

Bei älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Dosis in Anpassung an die individuelle Kreatinin-Clearance entsprechend

herabzusetzen. Die Plasmakonzentrationen von Amantadin sollten maximal 300 ng/ml nicht übersteigen. Durch Hämodialyse werden nur geringe Mengen Amantadin eliminiert. Dies kann mit der hohen Gewebefixierung der Substanz zusammenhängen. Bei vierstündiger Hämodialyse werden weniger als 5% der Dosis eliminiert. Die durchschnittliche Halbwertszeit erreicht 24 Dialysestunden.

Anwendungsgebiete

Der monotherapeutische Einsatz von Amantadin bei geringer Symptomatik in frühen Stadien der Erkrankung ist möglich. In der Kombinationsbehandlung mit anderen Parkinsonmitteln wirkt Amantadin potenzierend. Amantadin ist als Zusatztherapeutikum bei der Behandlung von Dyskinesien z. T. sehr gut wirksam. Das Auftreten exogener Psychosen besonders bei prädisponierten älteren Patienten und bei Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln ist möglich. Das Verträglichkeits- und Nebenwirkungsprofil ist deutlich günstiger als das der Anticholinergika.

Dosierung/Anwendung

Wegen vigilanzsteigernder Wirkung sollte die letzte Tagesdosis am Nachmittag genommen werden. Abruptes Absetzen kann zum Delir führen. Die gleichzeitige Anwendung von Amantadin, Memantin oder Budipin ist nicht sinnvoll. Kontrolle von Blutbild und Nierenwerten vor Therapiebeginn.

Unerwünschte Wirkungen

Livedo reticularis, Ödeme, Schlafstörungen, motorische und psychische Unruhe, exogene Psychosen, Schwindel, epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Nausea, Vomit, Diarrhöe, Magenschmerzen, Anorexie, orthostatische Dysregulationen, Hamretention bei benigner Prostatahyperplasie.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Benigne Prostatahyperplasie, Niereninsuffizienz, Erregungs- und Verwirrheitszustände, delirante Syndrome, exogene Psychosen, hirnanorganisches Psychosyndrom, zerebrale Anfallsleiden, Myasthenia gravis, gleichzeitige Behandlung mit Diuretika vom Typ der Kombination Triamteren/Hydrochlorothiazid, Schwangerschaft, Stillzeit.

Wechselwirkungen

Antiparkinsonmittel: Verstärkung der Nebenwirkungen von Amantadin, z. B. psychotische Reaktionen möglich. Evtl. Dosisreduktion der Antiparkinsonmittel bzw. der Kombination notwendig.

Anticholinergika: Verstärkung der Nebenwirkungen der Anticholinergika (Verwirrheitszustände und Halluzinationen).

Alkohol: Verminderung der Alkoholtoleranz.

Levodopa: Gegenseitige Verstärkung der therapeutischen Wirkung (Kombination möglich).

Diuretika: Reduktion der Plasmaclearance von Amantadin.

Bewertung

Obwohl schwächer wirksam als ► **L-Dopa**- oder ► **Dopaminagonisten** spielen auch nicht-dopaminerge Pharmaka in der Parkinson-Therapie eine Rolle. Die Antiparkinsonwirkung des Virustatikums und Adamantan-Amins Amantadin wurde vor über 20 Jahren zufällig entdeckt und die Substanz ist seither ein Standardtherapeutikum geblieben und hat als Therapeutikum von Dopa-Dyskinesien eine neue Renaissance erfahren.

Amaurose

Synonyme

Blindheit, Erblindung

Definition

Totale Erblindung, d. h. Fehlen jeglicher Lichtempfindung auf einem oder beiden Augen, angeboren oder erworben.

Differenzialdiagnose

Mögliche Ursachen sind u. a. Augenmissbildungen, Glaukom, Sehnervenverletzung, Embolie der Zentralarterie, beidseitig bei Methylnalkoholvergiftung, Urämie, Eklampsie.

Therapie

Entsprechend der Grunderkrankung.

Amaurosis fugax

Synonyme

Transiente monokuläre Blindheit (TMB)

Definition

Vorübergehender Visusverlust auf einem Auge, häufig durch arterio-arterielle Embolisierung aus einer Stenose der ▶ *Arteria carotis interna* (ICA).

Einleitung

Klassifikation der TMB:

Transiente retinale Ischämie (arteriosklerotisch, Dissektion der A. carotis).

Insuffizienz der Retinaarterien (Gefäße).

Vasospasmen der Retinaarterien z. B. bei

▶ *Migräne*.

Unklare Ätiologie.

Diagnostik

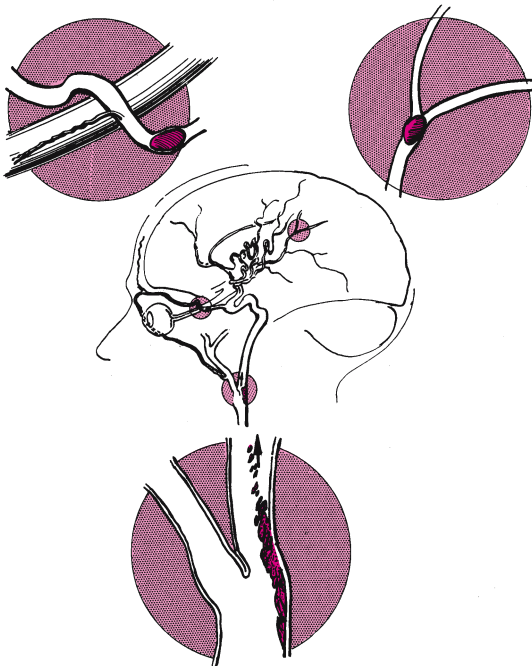
- Duplexsonographie der A. carotis.
- MR-Angiographie.
- Digitale Subtraktionsangiographie.
- Ophthalmologische Untersuchung (DD: anteriore oder posteriore ischämische Optikusneuropathie).

Differenzialdiagnose

Visusverlust/-reduktion anderer Genese: Gesichtsfeldausfälle, Retinaablösungen, Glaskörperblutungen, Trauma am Auge etc.

Therapie

Abhängig von der Grunderkrankung.



Amaurosis fugax. Abb. 1: Arterioarterielle Embolien bei Karotisstenose

Ambenoniumchlorid

Synonyme

Ambestigminumchlorid; N,N'-Bis(2-diethylaminoethyl)-oxamid-bis-2-chlorbenzylchlorid

Zubereitungen

Ambenonium Chloride Tablets USP XX.

Wirkungen

Ambenonium ist ein indirektes Parasympathikomimetikum. Es greift in die Funktion der neuromuskulären Synapse, d. h. in die Erregungsübertragung von Motoneuronen auf die quergestreifte Muskulatur in der motorischen Endplatte ein; es hat neben der Hemmwirkung auf die AChE auch eine curareartige und depolarisierende Wirkungskomponente. Durch die kompetitive Bindung an die AChE hat Ambenonium auch einen protektiven Effekt gegenüber der irreversiblen Hemmung des Enzyms durch Organophosphate, wie z. B. Diisopropylfluorophosphat und Tetraethylpyrophosphat. Es wirkt dementsprechend synergistisch mit Neostigmin.

Resorption

Ambenonium wird p. o. resorbiert. Quantitative Daten zur Bioverfügbarkeit und anderen pharmakokinetischen Parametern liegen nicht vor. Nach p. o. Gabe wird der Wirkungsbeginn nach 5–10 min beobachtet, die Halbwertszeit der Resorption liegt bei 40 min.

Verteilung

Ambenonium reichert sich besonders in der Leber und der Niere an: 24 h nach einer Applikation sind die Konzentrationen in diesen Organen 30–50 mal höher als im Plasma.

Elimination

Im Gegensatz zu einer schnellen Plasmaelim., die mit einer Halbwertszeit von 80–90 min erfolgt, ist die Ausscheidung von Ambenonium innerhalb von 48 h über die Niere und Leber noch nicht abgeschlossen. Die kumulative Ausscheidung beträgt zu diesem Zeitpunkt ca. 65% der applizierten Dosis, wobei etwa 1/3 auf die biliäre und 2/3 auf die renale Elimination entfallen.

Dosierung und Art der Anwendung

Ambenonium wird zur Behandlung der Myas-

thenia gravis eingesetzt. Die Therapie beginnt mit 5 mg 3–4mal täglich. Dabei ist die Wirkungsdauer mit 4–5 h länger als die des Neostigmins. Die Therapie mit Ambenonium gilt als schwer steuerbar, so dass eine Überdosis leicht möglich ist. Sie wird an den klinischen Symptomen einer cholinergischen Überreizung, wie starker Speichelfluss, schmerzhafte Spasmen, gesteigerte Peristaltik und verstärkte Diurese erkennbar, wenn diese Symptome nicht durch eine Belladonna-Therapie verschleiert werden. Sie treten meist nach 30–45 min auf und halten 1–1,5 h an. Deshalb wird neuerdings ein drug monitoring unter Einsatz der reversed-phase Ionenpaarflüssigchromatographie praktiziert.

Unerwünschte Wirkungen

Zeichen einer Überdosis sind Zuckungen in der Zunge, im Gesicht und in den Schultern. Miotische Pupillen, eine Pulsverlangsamung und eine flache Atmung sind ernste Zeichen einer Überdosis. In dieser Situation sind eine Sauerstoffinhalation, ggf. eine Tracheotomie und die Gabe von 1–2 mg Atropinsulfat s. c. notwendig.

Wechselwirkungen

Ambenonium zeigt zahlreiche Interaktionen mit cholinerg wirkenden Substanzen. Es verstärkt die Wirkung von Acetylcholin und wird durch Atropin antagonisiert. Oxime als Reaktivatoren der AChE wie das Obidoxim oder das Pralidoxim haben im Gegensatz zum Neostigmin auf die Ambenonium-Wirkung keinen Einfluss. Die Wirkung von Turbocurarin an der neuromuskulären Synapse wird antagonisiert.

Amblyopie

Definition

Schwachsichtigkeit ohne organischen Fehler des Auges. Einseitige Amblyopie bei etwa der Hälfte aller Schielenden. Amblyopie bei Nicht-Schielenden zumeist durch im Kindesalter nicht korrigierte Fehlsichtigkeit bedingt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung der Amblyopie von einer echten Läsion ist der „swinging flashlight test“, der bei

der Amblyopie keine oder nur eine geringe relative afferente Pupillenstörung zeigt [1].

Prophylaxe

Rechtzeitige augenärztliche Behandlung von Schielfehlern oder Fehlsichtigkeit im Kindesalter zur Vermeidung einer Amblyopie.

Literatur

1. Huber A, Kömpf D (1998) Klinische Neuroophthalmologie. Thieme, Stuttgart New York.

Amfetaminil

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

AN 1[®] Drg.

Wirkungen

Die akuten ZNS-Wirkungen werden durch Ausschüttung von biogenen Aminen aus den Speicherorganellen der Nervenendigungen hervorgerufen: Noradrenalin steigert die Konzentrationsfähigkeit und körperliche Leistungsfähigkeit (Sportler) und dämpft den Appetit; gesteigerte Unruhe und Redefluss kommen durch Noradrenalin und Dopamin, Hochgefühl, Euphorie und psychische Abhängigkeit durch Dopamin und Serotonin zustande. Sensibilisierung dürfte für die Senkung der Krampfschwelle und psychotische Zustände bedeutsam sein.

Resorption

Amphetamin wird nahezu vollständig resorbiert. Beim Menschen wurde nach Gabe von 10–15 mg Amphetamin ein Maximum nach 11/2–2 h nachgewiesen. Etwa 15% sind im Blut an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Beim Menschen wird 30–40% unverändertes Amphetamin, 20% Benzoesäure und wenig Norephedrin, Ephedrin und p-hydroxylierter Metabolit (ca. 5%) ausgeschieden. Bei saurer Diät beträgt die Halbwertszeit etwa 8 h, bei alkalischer etwa 22 h. Nach Gabe von 10 mg sind Amphetamin und seine Metabolite noch nach mehr als drei Tagen nachgewiesen worden.

Anwendungsgebiete

Klinisch wird Amfetaminil als Reservemittel zur Behandlung der Narkolepsie (imperative

Schlafanfälle) eingesetzt. Komplikationen wie psychische Abhängigkeit, Toleranz, Depressionen, Reizbarkeit, wahnhaftes Erleben und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sind zu erwarten. Dasselbe gilt auch für den Einsatz als Appetitzügler. Für die Behandlung von hyperaktiven Kindern ist Methylphenidat eine Alternative.

Dosierung und Art der Anwendung

Zur Behandlung der Fettleibigkeit 5–10 mg; zur Behandlung der Narkolepsie 10 mg; bei Kindern 0,1–0,5 mg/kgKG.

Unerwünschte Wirkungen

Letale Dosen führen zu Krämpfen, Koma und zerebralen Blutungen. Längerer Gebrauch führt zu Toleranz, depressiver Verstimmung, Müdigkeit und psychischer Abhängigkeit. Absetzen führt zu einem Entzugssyndrom.

Amifostin

Zubereitungen

Ethylol Pulver in Durchstechflaschen.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Ethylol[®] Pulver in Durchstechflaschen.

Wirkungen

Amifostin besitzt eine zytoprotektive Wirkung bei Behandlung mit Zytostatika und ionisierenden Strahlen. Die Substanz ist ein organisches Thiophosphat. In gesunden Zellen wird mehr Amifostin aufgenommen als in malignen Zellen, die einen niedrigeren pH-Wert besitzen. Es wird angenommen, dass Thiol Sauerstoffradikale neutralisiert und durch Bindung an Carboanionen die Nucleinsäuren vor alkylierenden Substanzen schützt. Auf der Grundlage präklinischer Daten wurde Amifostin bei Patienten im Rahmen von zytostatischen Therapien eingesetzt. Die Vorbehandlung mit Amifostin (740 mg/m²) reduzierte die Hämatotoxizität durch eine Cyclophosphamidbehandlung (1500 mg/m²) im zweiten Therapiezyklus im Vergleich zum ersten Zyklus ohne Amifostin deutlich. Bei 21 Patienten fielen die Granulozyten im Mittel nur auf ca. 1200/μL statt auf 400/μL und die Thrombozyten bei keinem Patienten auf unter 100.000/μL ab gegenüber

9,5% der Patienten ohne Amifostin. Neutropenisches Fieber trat unter Amifostin bei keinem Patienten auf, während es bei 14,3% der Patienten ohne Amifostin beobachtet wurde. Die cisplatininduzierte Neuro- und Ototoxizität wurde vermindert. Die zytotoxische Wirkung wurde nicht beeinträchtigt. Amifostin wurde auch im Rahmen der autologen Knochenmarkstransplantation eingesetzt, um die Reinigung der Stammzellen durch eine ex vivo-Behandlung mit Cyclophosphamidderivaten zu verbessern.

Resorption

Amifostin wird nur parenteral verabreicht.

Verteilung

Radioaktiv markiertes Amifostin wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Werden 910 mg/m² Amifostin über 15 min infundiert, kommt es im Plasma zu Spitzenkonzentrationen von 200 µmol/L am Ende der Infusion. Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 7 l.

Wirkungsverlauf

Amifostin wird rasch in den aktiven Metaboliten WR 1065 dephosphoryliert. Die Spitzenkonzentrationen dieser Substanz im Plasma liegen bei einer Infusion über 15 min bei 35 mmol/L am Ende der Infusion. In den nächsten 30 min kommt es zu einem rapiden Abfall von WR 1065.

Elimination

Bei einer Infusion von 910 mg/m² Amifostin über 15 min liegt die Plasmahalbwertszeit unter 1 min, die Eliminationshalbwertszeit unter 10 min. Die Plasmaclearance von Amifostin liegt beim Menschen bei 2 l/min. Nur etwa 4% des Amifostins wird über die Niere ausgeschieden.

Anwendungsgebiete

Eine Vorbehandlung mit Amifostin wird bei Patienten unter zytostatischer Therapie oder Strahlentherapie eingesetzt, um die unerwünschten Wirkungen dieser Behandlungen einzuschränken. Es handelt sich dabei um eine Verringerung der Hämato- Neuro- und Nephrotoxizität unter zytostatischer Therapie und eine geringere Haut- und Schleimhauttoxizität unter Strahlentherapie.

Dosierung und Art der Anwendung

Amifostin wird bei einer Cisplatin/Cyclophosphamidtherapie in einer Dosis von 910 mg/m² als 15minütige intravenöse Infusion innerhalb von 30 min vor Beginn der Chemotherapie verabreicht. Bei Cisplatin Dosen von 60–100 mg/m² werden nur 740 mg/m² Amifostin empfohlen. Wird Amifostin im Rahmen einer Strahlentherapie eingesetzt, so werden 200 mg/m² täglich als 3minütige intravenöse Infusion innerhalb von 15–30 min vor der Strahlentherapie empfohlen. Während der Infusion von Amifostin muss der Blutdruck kontrolliert werden. Kommt es bei normalen Ausgangsblutdruck (systolisch 100–140 mm) zu einem Abfall von mehr als 30 mm, muss die Infusion von Amifostin unterbrochen werden. Kommt es in den nächsten 5 min zu einer Normalisierung des Blutdrucks, kann die Infusion von Amifostin fortgesetzt werden. Falls sich der Blutdruck nicht normalisiert, sollte 0,9%ige Kochsalzlösung infundiert werden. Antihypertensive Medikamente sollten 24 h vor der Amifostin-Infusion abgesetzt werden. Die Dosis von Amifostin sollte um ca. 20% reduziert werden, falls die Substanz zu einem Blutdruckabfall geführt hat.

Unerwünschte Wirkungen

Bei einzelnen Patienten führte Amifostin zu Benommenheit und Schläfrigkeit. Bei ca. 60% der Patienten kommt es während oder kurz nach der Amifostin-Infusion zu einem Blutdruckabfall, der jedoch nur kurze Zeit anhält. Nur bei ca. 5% der Patienten ist die Hypotension stärker, so dass der Blutdruck mehr als 20 mg Hg abfällt. Seltener wurde ein Wärmegefühl angegeben. Die häufigste Nebenwirkung von Amifostin sind Übelkeit und Erbrechen, die bei fast allen Patienten auftreten, aber meist nicht zum Abbruch der Behandlung führen. Selten entwickelt sich unter Amifostin eine Hypokalzämie.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Amifostin darf nicht bei Patienten mit Dehydratation oder arterieller Hypotonie eingesetzt werden.

Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Amifostin und Antihypertonika kann es zu verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Aminoazidopathien

Definition

Unter einer Aminoazidopathie versteht man einen primär genetisch bedingten Defekt im Aminosäurestoffwechsel, entweder den Abbau des Kohlenstoffgerüsts oder die Entgiftung des Ammoniums im Harnstoffzyklus betreffend.

Einleitung

Insgesamt sind beim Menschen 150 verschiedene primäre Störungen im Aminosäurestoffwechsel beschrieben worden. Oft kommt es zur Anhäufung von Stoffwechselprodukten, die zu schwerwiegenden neurologischen Störungen führen können.

Diagnostik

Aminoazidopathien können über die qualitative und quantitative Analyse in Plasma und Urin diagnostiziert werden. Hinweisend können erhöhte Laktat- und/oder Ammoniakwerte sein, daher sollten diese Parameter bei schwerkranken Kindern neben der üblichen Routine (BB, Elektrolyte, Leberwerte, Blutzucker und Säure-Base-Haushalt) immer mitbestimmt werden. Eine Ketonurie kann im Neugeborenenalter diagnostisch wegweisend sein.

Therapie

Grundsätzlich können einige der Aminoazidopathien durch entsprechende diätetische Maßnahmen adäquat therapiert werden. Aufgrund der Vielzahl von verschiedenen Erkrankungstypen wird auf die weiterführende Literatur verwiesen.

Prognose

Einige der Aminoazidopathien haben durch entsprechende diätetische Maßnahmen, die weitere Stoffwechselentgleisungen verhindern, eine gute Prognose. Daher ist im Zweifelsfall immer eine früh durchzuführende Diagnostik ratsam!

Aminophenazon

Synonyme

Amidazophen; Amidopyrin; Dimethylaminoantipyrin; Dimethylaminophenazon; 4-(Dimethyl-

amino)1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3H-pyrazol-3-on

Wirkungen

Aminophenazon gehört zur Gruppe der nicht-sauren Pyrazolinon-Analgetika und wirkt analgetisch, antipyretisch und (gering) antiphlogistisch. Die analgetische und antipyretische Wirksamkeit entspricht der des Metamizols und ist stärker als die des Phenazons. Aminophenazon ist einer der wirksamen Hauptmetaboliten des Metamizols. Das Wirkprinzip des Aminophenazons ist ebenso wie das der anderen Pyrazol-derivate unbekannt. Obwohl beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko nach Einnahme von Aminophenazon existieren, wurde Aminophenazon vorsorglich aus dem Markt genommen und durch Metamizol oder Propyphenazon ersetzt.

Aminosäuren, Stoffwechselstörungen

Definition

Störungen des Abbaus von Aminosäuren durch angeborene Enzymdefekte, durch die es zur Anhäufung von Stoffwechselzwischenprodukten mit oft nachfolgenden neurologischen Störungen kommt.

Einleitung

Manifestation meistens im Neugeborenen- oder Säuglingsalter mit Gedeihstörung, Erbrechen, Apathie, Anfällen, geistiger und motorischer Entwicklungsverzögerung, manchmal erst im Verlauf in katabolen Situationen. Die häufigste Störung ist die Phenylketonurie (PKU). Die Anzahl der bekannten, und teilweise auch behandelbaren, Erkrankungen ist mittlerweile so groß, dass eine Abhandlung den Rahmen dieses Bandes sprengen würde.

Diagnostik

Screeningtest (Guthrie) zur Diagnose der PKU bei allen Neugeborenen. Quantitative und qualitative Analyse von Plasma und Urin.

Therapie

Allgemein: Diätetische Maßnahmen.

Amisulprid

Synonyme

4-Amino-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(ethyl-sulfonyl)-2-methoxybenzamid IUPAC; 4-Amino-N[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(ethylsulfonyl)-o-anisamid WHO

Zubereitungen

Solian[®] 50 mg/-100 mg/-200 mg Tabletten
Solian[®] 400 mg Filmtabletten.

Wirkungen

Amisulprid gehört zur Gruppe der substituierten Benzamide, besitzt jedoch im Vergleich zum Hauptvertreter dieser Gruppe (Sulpirid) ein eigenständiges Wirkprofil. Im Hinblick auf den molekularen Wirkungsmechanismus zeichnet sich die Substanz in mehrfacher Hinsicht durch Besonderheiten aus:

- Im Unterschied zu den klassischen Neuroleptika ist Amisulprid ein selektiver Antagonist von zentralen D2- und D3-Rezeptoren. Blockade anderer Dopaminrezeptoren wurden erst nach etwa 500fach höheren Dosen beobachtet.
- Die Affinität zu anderen Rezeptoren (serotonerge, histaminerge, adrenerge, muscarinerge) ist vergleichsweise gering.
- Aufgrund der höheren Dichte von D3-Rezeptoren in limbischen Arealen werden diese Strukturen stärker als das Striatum blockiert.

Das antipsychotische Wirkprofil von Amisulprid zeichnet sich aus durch eine signifikante Besserung der negativen Symptomatik der Schizophrenie im niedrigen (50–150 mg/d) Dosisbereich aus, die Plus symptomatik der Erkrankung wird in höheren Dosen (400–800 mg/d) ebenfalls günstig beeinflusst.

Resorption

Bislang liegen nur wenige Daten vor. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation liegt bei 10%.

Verteilung

Die Proteinbindung beträgt 17% und das Verteilungsvolumen ist mit 5 l/kg sehr groß.

Elimination

Die Substanz wird in der Leber zu geringen

Anteilen metabolisiert, die zwei Hauptmetaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Die Ausscheidung erfolgt vorzugsweise renal und biliär mit einer terminalen Halbwertszeit von 12 h.

Anwendungsgebiete

Als Psychopharmakon bei Schizophrenie und akuten Psychosen.

Dosierung und Art der Anwendung

50–1200 mg pro Tag (oral); bis zu 400 mg pro Tag (i. v.).

Unerwünschte Wirkungen

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist die Inzidenz der für viele Neuroleptika typischen orthostatischen Hypotension sowie der sedativen Effekte vergleichsweise gering. Von besonderer Bedeutung ist die fehlende bzw. nur gering ausgeprägte Störung der extrapyramidalen Motorik nach längerer Anwendung.

Amitriptylin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Amineurin[®] 10/25/50 Filmtbl., -retard 25/50/75 Kps.; Amitriptylin ct[®], beta[®], Desitin[®], neuraxpharm[®], RPh[®], TEVA[®]; Saroten[®] Drg. 10/25, Inj.lösg. 2 ml; -retard Tabs 75 mg; Syneudon[®] 50.

Synonyme

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-N,N-dimethylpropylamin

Wirkungen

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum mit antidepressiv-stimmungsaufhellenden, anxiolytischen und psychomotorisch dämpfenden Wirkungen. Die psychomotorisch dämpfenden (sedativen) und die anxiolytischen Wirkungen treten innerhalb weniger Tage auf, die antidepressiv-stimmungsaufhellende Wirkung setzt in der Regel erst nach 2–3 Wochen ein. Ein Teil der antidepressiven Wirkungen wird dem durch N-Demethylierung im Organismus gebildeten Hauptmetaboliten Nortriptylin zugeschrieben. Nach akuter Applikation von Amitriptylin findet man im ZNS eine Hemmung sowohl der präsynaptischen Noradrenalin- als auch (etwas schwächer ausgeprägt) der Seroto-

ninaufnahme. Typisch für trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin ist eine Verminderung des REM (rapid eye movement)-Schlafes. Amitriptylin hat eine gesicherte analgetische Wirkung, die durch Verstärkung inhibitorischer Effekte von Serotonin und Noradrenalin im Hirnstamm, sowie durch einen NMDA-Rezeptorantagonismus zustande kommen soll und therapeutisch nutzbar ist.

Resorption

Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt ist gut. Der maximale Plasmaspiegel wird nach 2,5–6 h erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt jedoch wegen eines ausgeprägten hepatischen „First-Pass“-Effektes nur etwa 30–60%. Im Vergleich zur abendlichen Applikation werden nach morgendlicher Applikation höhere Blutspiegel während der Resorptionsphase erreicht. Die wiederholte Gabe konstanter täglicher Dosen (75–300 mg/d) führt zur Kumulation. Ein Gleichgewicht des Plasmaspiegels (120–250 ng/ml Amitriptylin plus Nortriptylin als wirksamer Metabolit) wird in der Regel nach 1–2 Wochen erreicht.

Verteilung

Als Psychopharmaka mit hoher Lipidlöslichkeit gelangen Amitriptylin und Nortriptylin gut und schnell ins ZNS. Das VVol. von Amitriptylin beträgt 12–20 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung liegt zwischen 82 und 96%.

Wirkungsverlauf

Amitriptylin wird vorwiegend in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Hauptmetabolit ist dabei das durch N-Demethylierung entstehende, ebenfalls antidepressiv wirksame Nortriptylin (Plasmahalbwertszeit 17–93 h. Hydroxylierung am mittleren Ring in Position 10 von Amitriptylin und Nortriptylin führt zu ebenfalls an der Gesamtwirkung mitbeteiligten Metaboliten, die vorwiegend als Glucuronide renal ausgeschieden werden.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Amitriptylin liegt zwischen 17 und 27,4 h, bei älteren Patienten kann sie etwas länger sein (31,4 h). Obwohl bei saurem Harn (pH 4) die renale Ausscheidung von unverändertem Amitriptylin 1.000fach gesteigert sein und 5% erreichen kann, wird dadurch die Halbwertszeit nur unwesentlich ver-

kürzt. Durch Induktion hydroxylierender Enzyme kann sich nach wiederholter Gabe (2 Monate) die Plasmahalbwertszeit auf 14 h verkürzen. Einen analogen Effekt kann bei Rauchern eine gesteigerte N-Demethylierung und Glucuronidierung bewirken, während die Einnahme von Cimetidin oder p. o. Kontrazeptiva den Metabolismus von Amitriptylin verzögern kann.

Anwendungsgebiete

Depressives Syndrom, Depressionen mit vorwiegend somatischen Beschwerden, reaktive und neurotische Depressionen, depressive Stadien der Zylothymie, Involutionsdepressionen, Bulimie. Amitriptylin ist für die Therapie chronischer Schmerzen geeignet. Gesicherte Indikationen sind Deafferenzierungsschmerz, zentrale Schmerzen, neuropathische Schmerzen (diabetische Neuropathie), chronische Rückenschmerzen und Spannungskopfschmerzen (hier Mittel der Wahl). Amitriptylin hat einen gesicherten therapeutischen Effekt in der prophylaktischen Behandlung der Migräne.

Dosierung und Art der Anwendung

50–75 (bis 150) mg/d in zwei oder drei Dosen.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen lassen sich im Wesentlichen als anticholinerg, antihistaminerg und antiadrenerg beschreiben. Mit den antihistaminergen Effekten und den Wirkungen am serotonergen System stehen möglicherweise die Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme, hypotone Blutdruckreaktionen, Schwindelgefühl und Verwirrtheit in Verbindung. Den anticholinergen Effekten lassen sich Wirkungen wie Sedation, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Auslösung von Glaukomanfällen, Mundtrockenheit, Herzrhythmusstörungen, Obstipation, Miktionsstörungen, Störungen der Sexualfunktion und Gedächtnisstörungen zuordnen, den alphablockierenden Wirkungen orthostatische Hypotonie und reflektorische Tachykardie. Kardiodepressive Effekte werden auch auf die chinidinähnlichen Wirkungen von Amitriptylin zurückgeführt. Agranulozytosen sind äußerst selten.

Schwangerschaft

Toxische Wirkungen auf den Fetus sind gegenwärtig nicht vollkommen auszuschließen.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Wegen der Gefahr des Auftretens hyperpyretischer Krisen und schwerer Krämpfe sollten trizyklische Antidepressiva nicht gleichzeitig mit Monoaminoxidasehemmstoffen angewendet werden. Wegen der kardiodepressiven Wirkung sollte eine Anwendung in der Genesungsphase nach einem Myokardinfarkt nicht erfolgen. Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie und (wegen der atropinähnlichen Wirkung) mit Miktionsstörungen, Glaukom oder gesteigertem intraokularem Druck. Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten sorgfältig beobachtet werden. Vorsicht auch bei Hyperthyreose. Amitriptylin kann die Fahrtauglichkeit beeinträchtigen.

Wechselwirkungen

Die Wirkungen verschiedener zentral dämpfender Pharmaka werden verstärkt: Alkohol, Psychosedativa, Sedativa, morphinartige Analgetika, Hypnotika, sedierende Neuroleptika; auch Monoaminoxidasehemmstoffe. Der antihypertensive Effekt von α 2-Agonisten wie Clonidin und α -Methyldopa wird partiell oder vollständig antagonisiert.

Überdosierung

Während bei Kindern 500 mg und bei Erwachsenen 1.000 mg bereits letal sein können, wurden andererseits Intoxikationen mit 1.700 mg (Kinder) und über 4.000 mg (Erwachsene) überlebt. Typische Wirkungen hoher Dosen sind anticholinerge Effekte wie Verwirrtheit, Hyperreflexie und zentrale Krämpfe, die von dosisabhängigen Wirkungen (Aufnahmehemmung, α -Blockade) auf die katecholaminergen Mechanismen (nach hohen Dosen: Senkung von Myokardkontraktilität, Herzfrequenz und Koronardurchblutung) und chinidinähnlichen Wirkungen am Herzen überlagert werden und zum Kreislaufversagen führen.

Amnesie

Synonyme

Amnestisches Syndrom

Definition

Schwere Störung der Gedächtnisfunktionen, die nicht auf andere Funktionsbeeinträchtigungen

(z. B. Aufmerksamkeitsstörung) zurückgeführt werden kann und die zu erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag führt.

Lokalisation: Läsionen des diencephalen und limbischen Systems.

Einleitung

Der komplette Ausfall einer bestimmten Funktion des ► **Gedächtnisses** wird nach zeitlichen Richtungen und Inhalten (dissoziative Amnesie) differenziert. Außerdem Unterscheidung der persistierenden Amnesie, z. B. nach struktureller Läsion und flüchtig auftretenden Gedächtnisstörungen.

- Retrograde Amnesie: Störung des Gedächtnisabrufes vor Eintreten des schädigenden Ereignisses, zeitlich weiter entfernte Ereignisse können besser abgerufen werden als solche kurz vor der Schädigung.
- Kongrade Amnesie: Amnesie für den eigentlichen Zeitraum der Schädigung bzw. Bewusstlosigkeit.
- Anterograde Amnesie: Störung oder Verlust der Fähigkeit, neue Informationen nach Einwirken der Schädigung zu speichern.
- Dissoziative Amnesie: Meist unvollständige und selektive Störung der Erinnerung, die sich in der Regel auf ein traumatisches Ereignis oder eine akute Belastungssituation (► **Belastungsreaktion, akute**) bezieht.
- Amnestische Syndrome: Vorliegen ausgeprägter antero- und retrograder Amnesien (bzw. ► **Merkfähigkeits-** und **Altgedächtnisstörungen**) bei verschiedenen Krankheitsprozessen (► **Demenz**, ► **Amnesie, posttraumatische**, ► **Amnesie, vaskuläre**, ► **Amnesie, Korsakow-Amnesie**, ► **Amnesie, TGA (transitorische globale Amnesie)**).

Ätiologie:

- Ischämisch (beidseitige Thalamusinfarkte, Anteriorinfarkte, Posteriorinfarkte mit Temporallappenbeteiligung).
- Hypoxisch.
- Metabolisch, z. B. ► **Korsakow-Syndrom** bei Vitamin B₁-Mangel.
- Traumatisch, meist multilokuläre Schädigung von gedächtnisrelevanten Strukturen.
- Entzündlich (► **Herpes simplex**), Enzephalitis.
- Epileptisch.
- Degenerativ.
- Episodisch, sog. transiente globale Amnesie (z. B. ischämisch, ► **Migräne**-assoziiert).

- Bewusstseinsstörungen.
- Psychosen.

Therapie

Therapie der Grunderkrankung.

Neuropsychologische Therapie mit

- Verbesserung der Abspeicherung von Inhalten durch „Imagery“, Eselsbrücken etc.
- Verbesserung der Gedächtnisorganisation.

Copingstrategien:

- Externe Gedächtnishilfen.
- Einbindung des sozialen Umfeldes.

Bei bestimmten Krankheitsbildern medikamentöse Therapie (z. B. Acetylcholinesterase-Hemmer).

Prognose

Je nach Ätiologie und Lokalisation. Insbesondere bei bilateraler ischämischer Schädigung von gedächtnisrelevanten Strukturen sowie beim ► **Korsakow-Syndrom** stark eingeschränkt.

Amnesie, amnestische Episode

► **Amnesie, TGA (transitorische globale Amnesie)**

Amnesie, anterograde

Definition

Die anterograde Amnesie ist durch den Verlust der Fähigkeit, neue Eindrücke nach Beginn der Erkrankung abzuspeichern, charakterisiert. Bei kompletter Amnesie werden Informationen maximal für eine Minute behalten.

Einleitung

Typischerweise kann eine anterograde Amnesie nach einem ► **Schädel-Hirn-Trauma** auftreten, wobei sie sich dabei weitestgehend mit dem posttraumatischen Dämmerzustand decken kann. Als Ursache für eine solche Störung sollte ein epileptisches oder zerebrales ischämisches Geschehen ausgeschlossen werden. In der Anästhesie (v. a. bei Kindern) wird bewusst präoperativ durch Gabe von Benzodiazepinen (z. B. Midazolam, 0,5 mg/kg oral) eine anterograde Amnesie erzeugt. Gleichfalls ist dieses Phänomen auch bei Überdosierungen von Benzodiazepinen bei suizidaler Intention zu beobachten [1,2].

Die anterograde Amnesie ist Leitsymptom bei der transitorischen globalen Amnesie (► **Amnesie, TGA (transitorische globale Amnesie)**).

Literatur

1. Kain Z et al. (2000) Midazolam: effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology* 93:676–84.
2. Verwey B et al. (2000) Memory impairment in those who attempted suicide by benzodiazepine overdose. *J Clin Psychiatry* 61:456–9.

Amnesie, dissoziative

Synonyme

Psychogene Amnesie

Definition

Eine dissoziative Amnesie ist eine im Rahmen einer dissoziativen Störung auftretende spezifische Gedächtnisstörung, wobei die Erinnerung an akut belastende Geschehnisse versagt.

Einleitung

Typischerweise steht dabei mehr eine ► **retrograde Amnesie** im Vordergrund, wobei das Kurzzeitgedächtnis, i. S. einer ► **anterograden Amnesie** kaum oder sogar gar nicht betroffen ist.

Amnesie, Korsakow-Amnesie

Synonyme

Korsakow-Syndrom, persistierende alkoholbedingte amnestische Störung (DSM IV)

Definition

Bei der Korsakow-Amnesie liegt eine ausgeprägte ► **antero- und retrograde Amnesie** vor, der bei einem ► **Vitamin B₁-Mangel** Läsionen in den Corpora mamillaria und thalamischen Kerngebieten (Wernicke-Enzephalopathie) zugrunde liegen. Meist ist der ► **Vitamin**

B₁-Mangel durch chronischen Alkohol-Abusus bedingt.

Einleitung

Zusätzlich können Zeitgitterstörungen auftreten, bei denen Patienten Ereignisse oder Personen aus der Vergangenheit mit der Gegenwart verquicken. Es fehlt typischerweise das Bewusstsein für die mnestiche Störung, wobei die Gedächtnislücken durch Konfabulationen ausgefüllt werden. Zusätzlich finden sich Orientierungsstörungen.

Therapie

Grundsätzlich ist die akute Form, die Wernicke-Enzephalopathie, durch die intravenöse Gabe von Thiamin deutlich besser behandelbar, wobei die Korsakow-Amnesie sich oftmals als therapeutische Herausforderung darstellt.

gesichert

Schon beim geringsten Verdacht auf eine Wernicke-Enzephalopathie sollte sofort mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden.

empirisch

Bei therapieresistenten Fällen hat sich die kombinierte Gabe von Clonidin und Fluvoxamin als wirksam erwiesen [1].

unwirksam/obsolet

Die orale Gabe von Thiamin ist aufgrund der schlechten Bioverfügbarkeit der intravenösen Gabe deutlich unterlegen und sollte daher unterlassen werden.

Bei der oralen oder intravenösen Gabe von Kohlenhydraten wird der Thiaminmangel verstärkt und kann so die bestehende Enzephalopathie verschlechtern. Somit sind z. B. Glukoseinfusionen schon beim geringsten Verdacht auf eine Wernicke-Enzephalopathie kontraindiziert.

Literatur

1. Mrazek M et al. (1999) Therapeutische Erfahrungen beim alkoholbedingten Korsakow-Syndrom. *Nervenarzt* 70:790–794.

Amnesie, posttraumatische

Definition

Eine posttraumatische Amnesie ist ein nach gedeckten Schädel-Hirn-Traumata mit kurzer Bewusstlosigkeit auftretendes flüchtiges amnestisches Syndrom mit sowohl ► **anterograde Amnesie** (für Stunden, selten mehr als ein Tag) als auch ► **retrograde Amnesie** (für Minuten, selten mehr als eine Stunde).

Differenzialdiagnose

Von der posttraumatischen Amnesie ist eine psychogene Amnesie abzugrenzen, die nicht organisch bedingt ist, sondern durch das Schockerlebnis getriggert werden kann.

Amnesie, retrograde

Definition

Eine retrograde Amnesie ist eine Gedächtnisstörung für Inhalte, die vor der Erkrankung erworben wurden. Retrograde Amnesien weisen zumeist einen zeitlichen Gradienten auf, d. h. weiter zurückliegende Ereignisse können besser erinnert werden, als solche kurz vor dem Eintritt der Schädigung.

Einleitung

Typische Ursachen für eine retrograde Amnesie sind Medikamente, z. B. Benzodiazepine. Eine psychogene Amnesie zeigt charakteristischerweise eine ausgeprägte retrograde Gedächtnisstörung, während eine anterograde kaum zu finden ist.

Amnesie, TGA (transitorische globale Amnesie)

Synonyme

Amnestische Episode

Definition

Die transitorische globale Amnesie ist eine plötzlich auftretende, für maximal 24 Stunden anhaltende, komplette ► **anterograde Amnesie** mit ► **retrograde Amnesie**, die wenige Stunden bis Wochen vor Beginn der Symptomatik zu-

rückreichen kann. Neuropsychologische Defizite neben der Amnesie und fokale neurologische Zeichen fehlen obligat.

Einleitung

Die Symptomatik beginnt abrupt, wobei die Patienten zu Zeit und Ort, nicht jedoch zur eigenen Person desorientiert sind. Typischerweise stellen Patienten während der amnestischen Episode umstehenden Personen repetitiv die selben Fragen, ohne die Antworten adäquat im Kurzzeitgedächtnis ablegen zu können. Während einer Attacke scheinen die Patienten verwirrt und häufig agitiert, können jedoch kommunizieren und auch komplexe Handlungen (Autofahren, Schreiben) durchführen. Im weiteren Verlauf bildet sich die retrograde Amnesie schrittweise zurück. Allerdings kehrt die Erinnerung an die eigentliche TGA-Attacke und typischerweise an einige Stunden vor dem Ereignis nicht wieder zurück. Vor einer Attacke werden in vielen Fällen bestimmte Stressfaktoren genannt, wie z. B. körperliche Anstrengung, Geschlechtsverkehr, Eintauchen in kaltes Wasser, Lichtreize, Schmerz oder psychischer Stress. Eine feste Assoziation ist bislang noch nicht durch Fall-Kontroll-Studien nachgewiesen, allerdings scheinen diese Faktoren eine TGA triggern zu können [1].

Diagnostik

Da differenzialdiagnostisch immer ein epileptisches (transitorische epileptische Amnesie) oder ischämisches (TIA) Geschehen ausgeschlossen werden muss, sollten Patienten mit einer TGA stationär aufgenommen werden und zur weiteren Abklärung ein EEG (mit Hyperventilation, ggf. nach Schlafentzug) erhalten und der neurosonologischen Diagnostik der hirnversorgenden Arterien und einem Kontrastmittel-TCD (Ausschluss eines Rechts-Links-Shunts bei offenem Foramen ovale) unterzogen werden. Bei zusätzlich vorliegenden fokalneurologischen Zeichen, neuropsychologischen Defiziten oder pathologischen Befunden in der Ausschlussdiagnostik sollte eine zerebrale MRT durchgeführt werden.

Die Differenzialdiagnosen der TGA sind in Tab. 1 aufgeführt.

Gelegentlich wurden mit Hilfe der Single-Photon-Emissionstomographie (SPECT) und der diffusionsgewichteten MRT Perfusionsstörungen in Hippokampus, Thalamus und medialem Temporallappen beschrieben. Diagnostische Kriterien:

- Fremdanamnese der TGA muss vorliegen (Zeugen)
- Obligates Vorliegen einer anterograden Amnesie

Amnesie, TGA (transitorische globale Amnesie). Tab. 1: Differenzialdiagnosen der TGA (nach Zeman 1997)

Diagnose	Hinweise
Transitorische globale Amnesie	4–6 h Dauer, schwere anterograde und variable retrograde Amnesie, kaum/keine vaskulären Risikofaktoren
Transitorische epileptische Amnesie	Kurz, repetitiv, im wachen Zustand, nur partielle Erinnerung, andere Anfallsformen, interiktale Amnesie
Migräne	Kopfschmerz, Übelkeit während der Attacke, frühere Anamnese
Thrombo-embolische transiente ischämische Attacke	Symptome/Zeichen des hinteren Kreislaufs, vaskuläre Risikofaktoren
Psychogene Amnesie	Junge Pat., psychiatrische Anamnese, akute Stressfaktoren, Persönlichkeitsverlust, schwere retrograde bei leichter anterograder Amnese
Schädel-Hirn-Trauma	Anamnese, klinische Untersuchung
Intoxikation	Alkohol, Anamnese Benzodiazepine, Anamnese Anticholinergika, Anamnese

- Keine Bewusstseinsstrübung oder Persönlichkeitsstörung, keine anderen neuropsychologischen Defizite neben der Amnesie
- Keine assoziierten fokalen neurologischen Störungen
- Keine epileptischen Symptome
- Rückbildung der Symptomatik nach max. 24 h
- Ein Schädel-Hirn-Trauma oder eine aktive Epilepsie sind Ausschlusskriterien!

Therapie

Bei der TGA ist keine spezifische Therapie erforderlich, da es sich um ein selbstlimitierendes Krankheitsbild handelt. Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Gedächtnisstörung kann der Patient entlassen werden. Es ist nicht notwendig, ein ärztliches Fahrverbot auszusprechen.

empirisch

Bei Patienten mit rezidivierenden TGA-Attacken ist eine Therapie mit einem β -Blocker (z. B. Metoprolol) wirksam [2].

Prognose

Die TGA beginnt akut, dauert in der Regel einige Stunden und klingt meist innerhalb von 24 Stunden spontan ab. Sie stellt somit eine selbstlimitierende benigne Erkrankung dar.

Literatur

1. Rösler A et al. (1999) Precipitating factors of transient global amnesia. *J Neurol* 246:53–54.
2. Berlit P (2000) Successful prophylaxis of recurrent transient global amnesia with metoprolol. *Neurology* 55:1937–1938.
3. Zeman AZJ & Hodges JR (1997). Transient global amnesia. *Br J Hosp Med* 58:257–260.

Amnesie, transiente epileptische

Synonyme

Dysmnestischer einfach-fokaler Anfall

Definition

Episodische transiente Amnesie bei Epilepsiepatienten ohne Einschränkung anderer kognitiver Funktionen.

Die Episoden sind üblicherweise kurz mit einer Dauer von weniger als einer Stunde, wobei klinisch eine Ratlosigkeit des Patienten mit wie-

derholtem Nachfragen beobachtet wird. Auffallend sind sowohl anterograde Merkfähigkeitsstörungen als auch eine retrograde Amnesie für eine variable Zeitspanne. Die Episoden werden meist bei Temporallappenepilepsie beobachtet, wobei bei einem gewissen Anteil der Patienten transiente Amnesien über längere Beobachtungsphasen die einzige Manifestation der Epilepsie sind [1]. Noch nicht ausreichend geklärt ist, ob die Störung iktuale Aktivität oder ein postikuales Zustandsbild reflektiert. Pathophysiologisch wird eine epileptogene Störung hippokampaler Strukturen angenommen, die sich u. U. nur mit invasiven EEG-Ableitungen (z. B. Foramen-ovale-Elektroden) nachweisen lässt.

Differenzialdiagnose

Überschneidungen ergeben sich mit der ▶ **transienten globalen Amnesie** (TGA).

Therapie

▶ **Fokale Epilepsie**

Prognose

▶ **Fokale Epilepsie**

Literatur

1. Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR (1998). Transient epileptic amnesia: A description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 4:435–443.

Amnesie, vaskuläre

Synonyme

Vaskuläres amnestisches Syndrom

Definition

▶ **Amnesien**, die durch vaskuläre Läsionen gedächtnisrelevanter Areale im Versorgungsgebiet der

- ▶ **A. cerebri posterior** (mediotemporaler Kortex, Hippokampus, Thalamus),
- ▶ **A. cerebri anterior** (mediofrontaler Fornix, Cingulum),
- ▶ **A. choroidea anterior** (Fornixanteile)

bedingt sind.

Differenzialdiagnose

► **Amnesien** anderer Ätiologie (transiente globale Amnesie, Epilepsie).

Nachsorge

Siehe Sekundärprävention nach ► **Hirinfarkt**, ► **Blutung, intrazerebrale**.

Prognose

Bei einseitigen Läsionen von Strukturen des limbischen Systems bzw. Dienzephalons meist deutliche Besserung bzw. Teilremission auf modalitätsspezifische Defizite innerhalb von Wochen. Bei ausgedehnten oder beidseitigen Läsionen meist schlechte Prognose.

Amnestische Aphasie

Synonyme

Verbale Amnesie, Anomie

Definition

Sprachstörung, mit dem Leitsymptom Wortfindungsstörung bei gut erhaltenem Sprechfluss und überwiegend intaktem Satzbau.

Einleitung

Die Spontansprache ist meist gut artikuliert und die Prosodie (Intonation und Betonung) ist unauffällig. Semantische Paraphasien sind häufiger als phonematische, das Sprachverständnis ist nur geringfügig gestört, die Kommunikationsfähigkeit ist erhalten. Das Nachsprechen ist durch phonematische Paraphasien nur leicht gestört. Kennzeichnend sind Wortfindungsstörungen mit Ersatzstrategien, sodass die Rede der Betroffenen redundant und informationsarm ist. Der Sprechfluss kommt ins Stocken, wenn ein bestimmtes Wort zur Bezeichnung von bestimmten Objekten, Ereignissen, Eigenschaften oder Tätigkeiten erfragt wird. Beim Benennen zeigen sich Ersatzstrategien, in ausgeprägten Fällen kommt es zum Verstummen. Ein lexikalisches Suchverhalten bleibt häufig als charakteristisches Residualsymptom nach Rückbildung bestehen. Der Verlauf ist im Vergleich zu anderen Aphasie-Formen besonders günstig. Die lokalimatorische Zuordnung der verantwortlichen Läsion ist weniger sicher als bei anderen Aphasie-Formen, vorwiegend finden sich die

eher kleinen Läsionen temporoparietal kortikal oder subkortikal.

Differenzialdiagnose

Bei Patienten mit geringer Sprachproduktion ist die Abgrenzung zur ► **Broca-Aphasie** notwendig, bei Patienten mit amnestischer Aphasie kommt kein ► **Agrammatismus** vor! Patienten mit partiell restituiertes ► **Wernicke-Aphasie** weisen noch grob abweichende semantische und phonematische ► **Neologismen** auf!

Amöbiasis

Definition

Unterschieden werden eine primäre Amöben-Meningoenzephalitis und eine sekundäre zerebrale Amöbiasis.

Einleitung

Zu der Gruppe der ► **Parasitosen** gehörende Erkrankung.

Die sehr seltene primäre Amöben-Meningoenzephalitis wird durch *Naegleria fowleri*, einer freilebenden Wasseramöbe, verursacht. Vorkommen besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen in den Südstaaten der USA, Tschechien, Slowakei und Australien. Aufnahme des Erregers meist in den Sommermonaten nach Baden in stehenden Gewässern. Es entwickelt sich innerhalb weniger Tage rasch progredient eine schwer verlaufende, ► **eitrige Meningitis**, bzw. Meningoenzephalitis (meist basal, gelegentlich hämorrhagisch-nekrotisierend).

Noch seltener ist eine Infektion mit *Acanthamoeba*, die besonders bei Immunsupprimierten auftritt und zu einer ► **Enzephalitis** führt.

Zu einer sekundär zerebralen Amöbiasis kommt es infolge einer durch infektiöse Zysten von *Entamoeba histolytica* verursachten, in tropischen und subtropischen Gebieten vorkommenden Amöbenruhr. Extraintestinale Manifestationen nach hämatogener Ausbreitung betreffen in 90% die Leber und in 10–20% die Lunge. In 5–10% kommt es zu einer zerebralen Infektion mit einer schweren Meningoenzephalitis mit Entwicklung meist multipler, vorwiegend frontal und in den Stammganglien lokalisierte ► **Hirnabszesse**. Das neurologische Krankheitsbild entwickelt sich innerhalb weniger Stunden bis Tage.

Diagnostik

Serologie (indirekter Hämagglutintest, indirekter Immunofluoreszenztest, ELISA).

Sonographie und CT zum Nachweis der hepatischen Manifestation.

Diagnose der primären Amöbiasis durch Nachweis der Amöben im ungefärbten Liquorpräparat. ▶ Abszess, ▶ Meningitis.

Therapie

Die primäre Amöben-Meningoenzephalitis wird mit Amphotericin B behandelt, für die granulomatöse Enzephalitis durch Acanthamoeba ist keine effektive Therapie bekannt.

Die sekundäre zerebrale Amöbiasis wird bei Erwachsenen mit Metronidazol oder bei Unwirksamkeit mit Chloroquin, bei Kindern mit Chloroquin behandelt.

empirisch

- Behandlung der primären Amöben-Meningoenzephalitis:
Amphotericin B (Amphotericin B[®]): 1–1,5 mg/kgKG/die i. v. für 10 Tage.
Nach Fallberichten kann die zusätzliche Gabe von Rifampicin (Rimactan[®]) 10 mg/kgKG/die i. v. für 10 Tage sinnvoll sein.
- Behandlung der sekundären zerebralen Amöbiasis:
 - Erwachsene: Metronidazol (Clont[®]): 3 × 1 g/die oral (ggf i. v.). Bei Unwirksamkeit Chloroquin (Resochin[®]): 2 × 300 mg/die oral für 2 Tage, anschließend 300 mg/die oral.
 - Kinder: Chloroquin (Resochin[®]): 10 mg/kgKG/die oral. Therapiedauer beträgt 2–4 Wochen.

Metronidazol scheint gut in die Abszeshöhle zu penetrieren, im Einzelfall kann eine stereotaktische Aspiration bei multiplen Abszessen bzw. einer Exzision bei solitärem Abszess bei steigendem Hirndruck notwendig sein. Behandlung des ▶ Hirndrucks mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason) und hyperosmolaren Lösungen (▶ Mannitol).

Prognose

Die Letalität der unbehandelten zerebralen Amöbiasis beträgt mehr als 90%, die Krankheitsdauer vom Auftreten erster neurologischer Symptome bis zum Tod beträgt 10–15 Tage. Todesursache ist meist erhöhter Hirndruck mit

transtentorieller Herniation (▶ Tentorium, Herniation).

Amoxicillin

Synonyme

(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure; D-(-)- α -Amino-p-hydroxybenzylpenicillin; D-Amoxycillin, Hydroxyampicillin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Amagesan[®], AMC-PUREN[®], Amoclav[®], amoxi ct TS[®], Amoxi AbZ[®], Amoxi IA[®], Amoxibeta[®], Amoxicillin Heumann[®], Acis[®], TS[®], AZU[®], Heyl[®], PB[®], ratiopharm[®], Stada[®]; Augmentan[®]; Clamoxyl[®].

Wirkungen

Amoxicillin ist ein Breitspektrumpenicillin für die p. o., i. m. und i. v. Anwendung. Amoxicillin ist ein halbsynthetisch gewonnenes Benzylpenicillin (p-Hydroxyampicillin). Es wirkt bakterizid – analog den anderen Penicillinen sowie den Cephalosporinen – durch Hemmung des Aufbaus der Bakterienzellwand (in der Wachstumsphase). Das Wirkspektrum von Amoxicillin umfasst grampositive und gramnegative Keime. Dazu gehören Streptokokken, nicht penicillinase-bildende Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken, Listerien, Bacillus anthracis und gramnegative Keime wie Meningokokken, Gonokokken, Haemophilus influenzae und parainfluenzae, Bordetella pertussis, E. coli, Proteus mirabilis, Salmonellen und Shigellen. Bei E. coli gibt es Resistenzquoten von 25–40%. In der Proteusgruppe ist nur Proteus mirabilis zu 60–85% empfindlich, die indol-positiven Proteusarten sind nahezu vollständig resistent. Die im anglo-amerikanischen Raum beschriebene Resistenzentwicklung bei Haemophilus influenzae (bis zu 15% der Stämme), die auf der Fähigkeit beruht, Beta-Lactamasen zu bilden, konnte bisher in Deutschland nicht verifiziert werden. Hier liegen die Resistenzquoten unter 2%. Nicht in das therapeutische Wirkungsspektrum von Amoxicillin fallen Klebsiellen, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas, Yersinien, Citrobacter sowie penicillinase-

bildende Keime. Insbesondere bei den gramnegativen Erregern nehmen die Resistenzen zu. Amoxicillin ist nicht penicillinasefest. Mit Ampicillin besteht eine komplette Kreuzresistenz.

Verteilung

Amoxicillin ist gut gewebe­gänglich, passiert die Plazentaschranke und wird zu einem geringen Prozentsatz in die Muttermilch ausgeschieden. Bei entzündeten Meningen penetriert Amoxicillin in den Liquorraum. Das scheinbare VVol. beträgt etwa 0,3–0,4 l/kg, und die Bindung an Serumproteine ca. 17–20%.

Wirkungsverlauf

Amoxicillin ist säurestabil und wird nach peroraler Gabe deutlich besser resorbiert als Ampicillin. Nach peroraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei 72–94%. Die Absorptionsquote ist dosisabhängig. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert etwas die Resorptionsgeschwindigkeit, ohne die Resorptionsquote zu vermindern. Nach peroraler Gabe einer Einzeldosis von 500 mg werden nach 1 h Serumspitzenkonzentrationen von ca. 7 mg/L und 1,5 h nach Gabe von 1.000 mg im Bereich von 11–14 mg/L erreicht. Nach i. m. Gabe einer 500 mg-Dos. werden nach 1 h Serumkonz. von ca. 14 mg/L erreicht. Nach i. v. Bolusinjektion von 500 mg bzw. 1.000 mg wurden Serumspitzenkonzentrationen von 62,5 mg/L bzw. von 142,7 mg/L gemessen.

Elimination

Amoxicillin wird überwiegend renal ausgeschieden (52±15% einer Dosis in unveränderter Form innerhalb von 7 h) und zu einem kleineren Anteil biliär. 10–30% einer oralen Dosis werden in Form von Umwandlungsprodukten (Penicilloate) ausgeschieden. Die totale Clearance beträgt etwa 370 ml/min. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden ca. 1 h (0,9–1,2 h), bei einer Kreatinin-Clearance von 10–30 ml/min ca. 6 h und bei Anurie 10–15 h.

Anwendungsgebiete

Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, wie z. B. Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, der oberen und der unteren Atemwege (einschl. Pertussis), der Niere und der ableitenden Harnwege, der Geschlechtsorgane (einschließlich Gonorrhoe), Infektionen der Gallenwege, Infektionen des Magen-Darm-

Traktes, Typhus (einschließlich der Sanierung von Dauerausscheidern), Listeriose, Endocarditisprophylaxe, Osteitis, Osteomyelitis. Nur parenterale Gabe: Meningitis, Sepsis, Endocarditis.

Dosierung und Art der Anwendung

Bei peroraler Anwendung, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen kann, erhalten Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren 1,5–3 g Amoxicillin/d in 3–4 Einzeldosen. Eine Steigerung auf 4–6 g/d ist möglich. Kinder unter 6 Jahren erhalten 40–50 –(100) mg Amoxicillin/kgKG/d in 3 (–4) Einzeldosen. Bei i. v. Anwendung erhalten Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahren 3–9 –(20) g Amoxicillin/d, Schulkinder zwischen 6 und 14 Jahren 1,5–4 g Amoxicillin/d in –4 Einzeldosen. Kleinkinder, Säuglinge, Neu- und Frühgeborene erhalten als Tagesdosis 50–250 –(400) mg/kgKG, aufgeteilt in 3–4 Einzeldosen. Die 1 g Amoxicillin entsprechende Menge Amoxicillin-Natrium enthält 2,7 mval Natrium. Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min ist eine Verlängerung des Dosisintervalls oder eine Reduzierung der Folgedosis zu empfehlen. Bei einer Kreatinin-Clearance von 20–30 ml/min sollte die Normdosis auf 2/3, bei einer Kreatinin-Clearance von 20–10 ml/min auf 1/3 reduziert werden. Bei Hämodialyse-Patienten wird als Initialdosis die Applikation von 1 g Amoxicillin empfohlen. Am Ende der Hämodialyse werden zusätzlich 500 mg Amoxicillin verabreicht. Weiterbehandlung von 500 mg Amoxicillin alle 24 h. Dauer der Anwendung. Amoxicillin soll in der Regel 7–10 Tage lang verabreicht bzw. eingenommen werden, mindestens bis 2–3 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen. Bei Meningitiden ist eine Therapiedauer von mindestens 14 Tagen angezeigt.

Unerwünschte Wirkungen

Siehe Nebenwirkungsprofil der Penicilline. Da bisher keinerlei schädigende Wirkungen von Amoxicillin bekannt geworden sind, ist eine Anwendung während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit bei entsprechender Indikation möglich.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen

Schocks darf Amoxicillin nicht an Patienten mit nachgewiesener Penicillin-Allergie verabreicht werden. Eine Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika kann bestehen. Mit besonderer Vorsicht sollte Amoxicillin bei Personen angewandt werden, die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien und Asthma litten. Bei Patienten mit viralen Erkrankungen, insbesondere mit Mononucleosis infectiosa oder bei Patienten mit lymphatischer Leukämie sollten gleichzeitige bakterielle Infektionen nicht mit Amoxicillin behandelt werden, da diese Patienten verstärkt zu erythematösen Hautreaktionen neigen.

Wechselwirkungen

Amoxicillin sollte nicht mit anderen, bakteriosatisch wirkenden Chemotherapeutika oder Antibiotika – wie z. B. Tetracyclinen, Erythromycin, Sulfonamiden oder Chloramphenicol – kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist. Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung zu höheren und länger anhaltenden Amoxicillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle. Während der Amoxicillin-Therapie ist eine Resorptionserhöhung von gleichzeitig verabreichtem Digoxin möglich. Bei gleichzeitiger Gabe von blutgerinnungshemmenden Medikamenten (Cumarine) kann die Blutungsneigung verstärkt werden. Unter der Therapie mit Amoxicillin kann in seltenen Fällen die Sicherheit von hormonalen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, nichthormonale empfängnisverhütende Maßnahmen zusätzlich anzuwenden. Das Auftreten von Durchfällen kann zur Störung der Resorption anderer Medikamente und damit zur Beeinträchtigung derer Wirksamkeit führen.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

Nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein positives Resultat ergeben.

Intoxikation

Amoxicillin hat eine sehr große therapeutische Breite. Bei bestehenden Risikokonstellationen und bei Gabe sehr hoher i. v. Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen, wie sie auch für andere Penicilline beschrieben worden sind.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht. Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam. Bei anaphylaktischen Reaktionen sind die üblichen Sofortmaßnahmen einzuleiten. Eine vermehrte Elimination von Amoxicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

Reproduktionstoxizität

Die fetalen Plasmakonzentrationen betragen ca. 25–30% der mütterlichen Plasmakonzentration. Es kommt zu einer Akkumulation im Fruchtwasser. Amoxicillin tritt in die Muttermilch über (ca. 10% der entsprechenden Serumkonzentration). Beim Säugling können deshalb Durchfälle und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute auftreten. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu bedenken.

Amphiphysin-Autoantikörper

Definition

Gegen ein 128 kDA Protein neuronaler Zellen gerichtete Autoantikörper.

Grundlagen

Amphiphysin ist ein synaptisches Vesikelprotein, das immunhistochemisch in neuronalen Zellen nachgewiesen werden kann. Es kommt beim paraneoplastischen Stiff-Person-Syndrom vor, das vorwiegend mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Morbus Hodgkin und Thymomen assoziiert ist.

Amphotericin B

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Ampho-Moronal[®] Creme, Lutschtbl., Suspension, Tbl.; Mysteclin[®] Genitalcreme, Ambisome[®] Trockensubstanz.

Wirkungen

Amphotericin B wirkt fungistatisch oder fungizid – dies hängt von der Gewebekonzentration und der Empfindlichkeit des Erregers ab. Als

Wirkungsmechanismus wird die Bindung an Sterole in der Zellemembran angesehen: im Falle von Pilzzellen Ergosterol und in Säugerzellen Cholesterol. Primärresistenzen sind selten. Amphotericin B ist wirksam gegen eine Vielzahl von Pilzarten, einschließlich *Candida albicans*, *Torulopsis glabrata*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor*-, *Rhizopus*-, *Sporothrix*-, *Aspergillus*- und *Trichosporon*-Arten. In Kombination mit Flucytosin besteht ein synergistischer Effekt.

Resorption

Amphotericin B wird nach p. o. Gabe sehr schlecht resorbiert. Besser ist die Resorption bei buccaler Applikation, aber auch bei dieser Verabreichungsart liegt der Anteil des resorbierten Amphotericins B nur bei 10% und niedriger. Zur Therapie systemischer Mykosen muss Amphotericin B daher i. v. gegeben werden. Die Serumkonzentrationen nach i. v. Gabe hängen von der Dosis, der Häufigkeit und der Geschwindigkeit der Infusion ab. Eine Proportionalität zwischen applizierter Dosis und Serumkonzentration kann für die tägliche Gabe von 5–50 mg gezeigt werden, höhere Dosen führen zu einem Plateau der Konzentration. Die i. v. Gabe von 5–70 mg/Tag führt zu Serumkonzentrationen von 0,14–2,39 mg/L 4 h nach Beginn der Infusion.

Verteilung

Für die Verteilung wird ein Drei-Kompartimenten-Modell diskutiert. Nach der Infusion bindet Amphotericin B an Serumproteine, insbesondere an Lipoproteine. Die höchsten Amphotericin B-Gewebekonzentrationen werden in Leber und Milz, aber auch in Lunge und Niere bestimmt. Der Übergang in Körperflüssigkeit wie Synovialflüssigkeit, Bronchialsekret und Liquor ist schlecht, er erreicht maximal die Hälfte der Serumkonzentration, wobei der Übergang in den Liquor am schlechtesten ist und eine intralumbale Applikation erforderlich macht!

Elimination

Der Metabolismus der Substanz ist nach wie vor unbekannt. Nur 3% der applizierten Dosis werden im Urin wiedergefunden. Als alternativer Ausscheidungsweg kommt die Galle in

Frage, die zwischen 1% und 15% der täglich applizierten Dosis enthalten kann. Ein großer Teil des verabreichten Amphotericins wird in verschiedenen Organen gespeichert. Die Wiederfindung liegt bei Autopsien von Patienten, die 101–2688 mg Amphotericin B erhielten, zwischen 16% und 50% der Gesamtdosis. Die Halbwertszeit lässt sich in zwei Phasen bestimmen. In der Initialphase liegt sie bei 24–48 h und in der terminalen Phase bei 15 Tagen. Störungen der Nieren- und Leberfunktion haben keinen Einfluss auf die Serumspiegel.

Anwendungsgebiete

I. v. Anwendung bei generalisierten Pilzkrankungen, wie *Candida*-Sepsis und -Meningitis, Kryptokokken-Meningitis, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Histoplasmose, Mukormykose und Aspergillose. Die in vitro belegte synergistische Wirkung von Amphotericin B und Flucytosin ist bisher nur für die Kryptokokken-Meningitis eindeutig in einer klinischen Studie nachgewiesen worden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosis liegt zwischen 0,25 und maximal 1,5 mg/kg/d, wobei die Behandlung mit einer Testdosis von 1 mg begonnen wird und dann täglich bis zur erforderlichen Maximaldosis gesteigert wird. Amphotericin B wird i. v. über einen Zeitraum von 4–6 h infundiert. Zur Reduzierung unerwünschter – insbesondere nephrotoxischer – Wirkungen wird die Infusion von je 0,5 l 0,9% Kochsalzlösung vor Beginn und nach Abschluss der Amphotericin B-Infusion empfohlen. Amphotericin B liegt als Natrium-Desoxycholat-Komplex vor, der nur in 5%-iger Glukoselösung infundiert werden darf, die Verwendung von 0,9%-iger Kochsalzlösung führt zu einer Präzipitierung des Arzneistoffes.

Unerwünschte Wirkungen

Fieber und Schüttelfrost sind wichtige Allgemeinerscheinungen, die bei annähernd 50% der Patienten auftreten. Für diese Wirkungen wird die Bildung von Prostaglandinen verantwortlich gemacht – die p. o. Gabe von Prostaglandin-Syntheshemmstoffen wie Ibuprofen 30 min vor der Infusion von Amphotericin B kann das Auftreten von Fieber und Schüttelfrost deutlich reduzieren. Hydrocortison- oder Meperidingaben sind zwei alternative Möglichkeiten, diese unerwünschten Wirkungen teil-

weise erfolgreich zu vermindern. Weiterhin sind Erbrechen und seltener Konvulsionen und reversible Paresen beobachtet worden. Seltener unerwünschte Wirkungen sind Herzarrhythmien bei zu schneller Infusion. Kreislaufkollaps ist als wichtige unerwünschte Wirkung zu nennen. Gefäße. An den Injektionsstellen kann es zu Thrombophlebitiden kommen. Anämien und Thrombozytopenien und Leberschädigungen sind selten. Die Nephrotoxizität stellt die wichtigste unerwünschte Wirkung dar. Bis zu einer Gesamtdosis von 4–5 g Amphotericin B wurde die Nephrotoxizität als im Allgemeinen reversibel beschrieben. Bei höheren Dosen kann es zu bleibenden Nierenschäden kommen mit Hyperkaliurie, Hypokaliämie, Hämaturie, Proteinurie und Azotämie. Eine Kontrolle der Kalium- und Magnesiumspiegel und der Serumkreatininspiegel wird dringend empfohlen. Die Einbettung von Amphotericin B in Liposomen führt zu einer besseren Verträglichkeit und Wirksamkeit.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Drohendes Nierenversagen ist absolute Kontraindikation. Die gleichzeitige Gabe von anderen potenziell nephrotoxischen Arzneistoffen, wie z. B. Aminoglykosid-Antibiotika, ist unbedingt zu vermeiden.

Wechselwirkungen

Nephrotoxische Reaktionen wurden besonders bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin, Aminoglykosid-Antibiotika oder Cisplatin beobachtet. Die Wirkung von herzwirksamen Digitalisglykosiden kann durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

Ampicillin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Ampicillin ratiopharm[®], STADA[®] Tbl.; Binothal[®] Trockensubstanz, Unacid[®] Trockensubstanz.

Wirkungen

Ampicillin ist ein Breitspektrumpenicillin für die p.o., i. m. und i. v. Anwendung. Ampicillin ist ein halbsynthetisch gewonnenes Aminopenicillin. Es wirkt bakterizid – analog den

anderen Penicillinen sowie den Cephalosporinen – durch Hemmung des Aufbaus der Bakterienzellwand (in der Wachstumsphase). Das Wirkspektrum von Ampicillin umfasst grampositive und gramnegative Keime. Insbesondere bei den gramnegativen Erregern nehmen die Resistenzen zu. Ampicillin ist nicht penicillina-sefest. Mit Amoxicillin besteht eine komplette Kreuzresistenz.

Verteilung

Ampicillin ist gut gewebeängig, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Im Liquor werden bei intakten Meningen nur etwa 5% der Plasmakonzentration erreicht. Bei entzündeten Meningen kann die Liquorkonzentration auf 50% der Plasmakonzentration ansteigen. Die Serumproteinbindung liegt bei 17–20%.

Wirkungsverlauf

Ampicillin ist peroral und parenteral anwendbar. Der große Nachteil des Ampicillins liegt in der relativ niedrigen Resorptionsquote und in deren großer Variabilität. Nach peroraler Gabe werden 30–60% einer Dosis resorbiert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigt die Resorption erheblich. Nach oraler Gabe werden maximale Serumkonzentrationen nach ca. 90–120 min erreicht. Nach peroraler Applikation von 500 mg bzw. 1 g werden Spitzenkonzentrationen von ca. 4 mg/L bzw. 8 mg/L gemessen. Nach i. m. Gabe werden bereits nach 30 min maximale Serumspiegel erzielt. Sie liegen nach i. m. Injektion von 0,5 g zwischen 8 und 10 mg/L. Nach i. v. Bolusinjektion von 500 mg bzw. 1 g Ampicillin wurden Spitzenkonzentrationen von 67 mg/L bzw. 150 mg/L gemessen.

Elimination

Bis zu 10% einer Dosis werden in Form von Umwandlungsprodukten (Penicilloate) ausgeschieden. Ampicillin wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Nach peroraler Gabe werden etwa 40% einer Dosis in unveränderter Form im Urin wiedergefunden. Nach parenteraler Gabe werden ca. 73±10% der verabreichten Dosis unverändert im 0–12 h-Urin ausgeschieden. Darüber hinaus findet eine Elimination über die Galle bzw. die Faeces statt. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 50–60 min. Bei Oligurie kann die Halbwertszeit bis auf 8–20 h verlängert sein. Bei Neugeborenen

ist die Halbwertszeit ebenfalls länger (2–4 h). Die renale Clearance des Ampicillins beträgt etwa 194+41 ml/min nach i. v. Gabe.

Anwendungsgebiete

Akute und chronische bakterielle Infektionen verschiedenster Lokalisation und Intensität mit Ampicillin-empfindlichen Erregern. Dazu zählen: Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Atemwege, im Bereich der Augenheilkunde, Osteitis/Osteomyelitis. Nur parenterale Gabe: Meningitis (insbesondere bei Verdacht auf Listerien!), Endokarditis, Sepsis.

Dosierung und Art der Anwendung

Orale Anwendung. Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren erhalten als Tagesgesamtdosis 2–3 (–6) g Ampicillin, in 3–4 Einzeldosen über den Tag verteilt. Dosierung bei Kindern unter 6 Jahren. Kinder unter 6 Jahre erhalten 100–150 (–200) mg/kgKG/d in 3–4 Einzeldosen. Parenterale Anwendung. Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 6 Jahre: 3–4-mal täglich 0,5–3 g. Eine Dosissteigerung bis auf 20 g/d ist möglich. Kinder unter 6 Jahren erhalten 60–100 (–200) mg Ampicillin/kgKG täglich, verteilt auf 3–4 Einzeldosen. Bei Meningitis wird für Kinder eine Tagesdosis von 200–400 mg/kg KG empfohlen. Für alle Darreichungsformen gilt: Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min und weniger ist eine Dosisreduzierung zu empfehlen, da mit einer Kumulation von Ampicillin gerechnet werden muss. Die Initialdosis ist gleich wie bei Nierengesunden. Die Erhaltungsdosis sollte jedoch reduziert (bzw. das Dosisintervall verlängert) werden. Bei Anwendung in der Schwangerschaft ist zu beachten, dass die Plasmakonzentration um bis zu 50% erniedrigt sind.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Keine Verabreichung bei nachgewiesener Penicillinallergie. (Eine Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika kann bestehen.) Eine Anwendung während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit ist bei entsprechender Indikation möglich.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln identisch mit Amoxicillin (s. dort). Wichtigste Inkompatibilitäten: Ampicillin-Natrium ist in Lö-

sung u. a. inkompatibel mit: Aminoglykosiden, Chlorpromazin-HCl, Erythromycinethylsuccinat und -lactobionat, Hydralazin-HCl, Lincomycin-HCl, Protein-Hydrolysaten und Prochlorperazinmesylat.

Reproduktionstoxizität

Ampicillin ist plazentagängig und erreicht innerhalb einer Stunde im Serum des Feten ähnliche Konzentrationen wie im maternalen Blut. Die bisherigen Erfahrungen mit der Anwendung von Penicillin-Derivaten im ersten Trimenon der Schwangerschaft (über 3.500 Mutter-Kind-Paare) und während des zweiten und dritten Trimenons (über 3.600 Mutter-Kind-Paare) sowie mit der Anwendung von Ampicillin (409 Mutter-Kind-Paare) haben keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Ampicillin wird in die Muttermilch ausgeschieden, wobei die Konzentrationen ca. 20% der maternalen Serumkonzentration erreichen können. Obwohl Untersuchungen zu diesen Bereichen nicht vorliegen, sollten die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Säuglings (Allergiegefahr) und das Auftreten von Resistenzfaktoren in der Darmflora bedacht werden.

Akute Vergiftung

Bei bestimmten Risikokonstellationen und bei i. v. Gabe sehr hoher Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen, wie sie auch für andere Penicilline beschrieben worden sind. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie und Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht. Erste Maßnahmen: Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam. Bei anaphylaktischen Reaktionen sind die üblichen Sofortmaßnahmen, möglichst mit den ersten Zeichen des Schocks, einzuleiten. Eine vermehrte Elimination von Ampicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

Amylo-1,6-Glucosidase-Mangel

Synonyme

Forbes-Krankheit, Cori-Krankheit, Debranching-Enzym-Mangel, Grenzdextrinose, Glykogenose Typ III

Definition

Sehr seltene Glykogenspeicherkrankheit, die sich zwischen früher Kindheit und Erwachsenenalter mit Leber- und Muskelbeteiligung manifestiert. Das Debranching-Enzym fehlt, also die Amylo-1,6-Glucosidase.

Einleitung

Da das Debranching-Enzym fehlt, können die Verzweigungen des Glykogenmoleküls nicht beseitigt werden und es kommt zur zunehmenden Speicherung von Glykogenmolekülen mit vielen Verzweigungen und kurzen Ketten. Autosomal-rezessive Erkrankung mit vielen bekannten Mutationen.

Sehr variable klinische Präsentation. Man unterscheidet einen Typ IIIa (fehlende Enzymaktivität in Leber und Muskel) und einen Typ IIIb (fehlende Enzymaktivität in der Leber, erhaltene Enzymaktivität im Muskel). Die molekulare Ursache für diese Heterogenität ist unbekannt. Die Leberbeteiligung führt bei etwa einem Viertel der Patienten zu Adenomen. Diese wurden nur bei Männern beobachtet. Sehr selten sind Leberkarzinome beschrieben. Nur sehr vereinzelt machte Leberversagen bei Zirrhose eine Transplantation nötig. Die Muskelbeteiligung ist variabel und kann im Vordergrund stehen oder auch ganz fehlen. Es sind Fälle mit Kardiomyopathie beschrieben. In einzelnen Fällen wurde auch Diabetes mellitus als Symptom der Forbes-Krankheit beschrieben. Hypoglykämien kommen vor. Die verminderte Glykogenolyse wird z. T. durch vermehrte Glukoneogenese sowie Lipolyse mit Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie und Erhöhung der Ketonkörper kompensiert.

Diagnostik

Klinische Untersuchung, Oberbauchsonographie, Transaminasen, Serum-CK, Serum-Elektrolyte, EKG, Herzecho, Elektroneurographie, Elektromyographie, Ischämietest (fehlender Laktatanstieg) und ggf. Muskelbiopsie.

Therapie

Häufige Mahlzeiten einer protein- und fettreichen, kohlenhydratarmen Diät, möglichst auch einmal in der Nacht. Die Nahrung sollte z. B. 45% Kohlenhydrate, 25% Proteine und 25% Fett enthalten. Symptomatische Therapie. In seltenen Fällen Leber- oder Herztransplantation.

Nachsorge

Aufgrund der möglichen Entwicklung von Lebertumoren und der Kardiomyopathie sollten jährliche Verlaufsuntersuchungen mit Oberbauchsonographie und Herzecho erfolgen.

Prognose

Je nach Ausprägung der Krankheit kann die Lebenserwartung normal oder verkürzt sein. Wenn das Erwachsenenalter erreicht wird, ist die Prognose meist günstig.

Amylo-1,4-1,6-Transglucosidase-Mangel

Synonyme

Andersen Krankheit, branching-enzyme-deficiency, Amylopectinose, Glykogenose Typ IV

Definition

Sehr seltene kongenitale, teils bis zum Erwachsenenalter auftretende Glykogenspeicherkrankheit mit Hepatosplenomegalie, Entwicklung von Leberzirrhose und Aszites, die durch Mangel an Amylo-1,4-1,6-Transglucosidase charakterisiert ist. Muskelbeteiligung in 25–50%.

Einleitung

Die Amylo-1,4-1,6-Transglucosidase lagert Glukosemoleküle so am Glykogen an, dass Seitenketten entstehen. Der Mangel verhindert also die Verzweigung des Glykogens. Es entsteht eine der Stärke ähnliche Struktur.

Die Erkrankung ist sehr variabel hinsichtlich Gewebeteilung, Erkrankungsbeginn und klinischer Manifestation. Das menschliche Glykogen-branching-Enzym-Gen liegt auf Chromosom 3q14 und besteht aus 16 Exonen, die mindestens 118 kb chromosomaler DNS umfassen. Es gibt rasch progrediente hepatische Formen, die eine Lebertransplantation erfordern und mildere nichtprogrediente hepatische Formen der Krankheit.

Mehrere andere Varianten wurden beschrieben:

1. Multisystemkrankheit mit Beteiligung von Leber, Nerven, Herz- und Skelettmuskel.
2. Sensomotorische Polyneuropathie und Leukenzephalopathie mit Tetraspastik.
3. Primär myokardiale Erkrankung.

Ein späterer Erkrankungsbeginn scheint davon

abzuhängen, ob das Enzym eine Restaktivität besitzt.

Diagnostik

Klinische Untersuchung, Oberbauchsonographie, Transaminasen, Serum-CK, Serum-Elektrolyte, Elektroneurographie, Elektromyographie und ggf. Muskelbiopsie.

Untersuchung der Amylo-1,4-1,6-Transglucosidase in Leukozyten. Es gibt Berichte über pränatale Diagnostik mit Erfassung der Enzymaktivität und neuerdings auch PCR-basierter DNS-Mutationsanalyse.

Therapie

Symptomatisch. Ggf. Lebertransplantation, ggf. Herztransplantation.

Prognose

Die meisten Patienten mit der rasch progredienten hepatischen Form der Krankheit sterben in der frühen Kindheit.

Arterien/Leptomeningen: immunhistochemischer Nachweis von kongophilem Amyloid- β -Protein.

Therapie

Keine kausale Therapie bekannt.

Bei Blutungen Akuttherapie wie bei intrazerebralen Blutungen.

Bewertung

Klinische Präsentation:

- Multifokale intrazerebrale Blutungen, besonders bei älteren Patienten ohne Hypertension.
- Diffuse Marklagerläsionen.

Beides meist mit dementieller Entwicklung verbunden.

Prognose

Insgesamt schlechte Prognose. Wenige Jahre Überlebenschancen.

Amyloidangiopathie

Definition

Ablagerung von β -Amyloid in den Gefäßwänden (Tunica media und Adventitia der mittleren und kleinen kortikalen Arterien und Gefäße der Leptomeningen) mit häufiger Manifestation durch rezidivierende lobäre ► **Blutungen, intrazerebrale** und Demenz.

Einleitung

- Familiäre Formen (selten): z. B. hereditäre intrazerebrale Blutungen bei Amyloidangiopathie (Island- und Holland-Typ).
- Nicht familiäre Form.

Diagnostik

Auf eine Amyloidangiopathie verdächtig sind

- Blutungen, die spontan oder infolge von Bagatelltraumen entstehen,
- multiple bzw. rezidivierende intrazerebrale kortikale Blutungen, v. a. parietal und frontal,
- Blutungen, die bei einer operativen Ausräumung zu intra- oder postoperativen Nachblutungen führen.

Diagnosesicherung durch Biopsie kortikaler

Amyloidose, Polyneuropathie

Definition

Polyneuropathie, die durch extrazelluläre Amyloidablagerungen im peripheren Nervensystem entsteht. Die Amyloidablagerungen betreffen darüber hinaus multiple Organsysteme in unterschiedlichem Ausmaß (besonders Niere und Herz). Die klinische Klassifikation der Amyloidosen unterscheidet [2]:

- Primäre Amyloidosen, bei denen das Amyloid aus Immunglobulin-Leichtketten zusammengesetzt ist und die idiopathisch oder mit einer Paraproteinämie (MGUS oder maligne) assoziiert sind.
- Sekundäre Amyloidosen bei anderen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, chronische Infekte etc.).
- Familiäre Amyloidosen.

Einleitung

Polyneuropathien bei primären Amyloidosen manifestieren sich häufig vor der Diagnosestellung. Als Erstsymptom findet sich meist eine distal-symmetrische sensible, schmerzhaftes Polyneuropathie und/oder ein Karpaltunnelsyndrom. Typischerweise ist die Empfindungsstörung dissoziiert mit besonderem Befall kleinka-

libriger Fasern (Schmerz, Temperatur). Schwere trophische Störungen und autonome Symptome sind ebenfalls häufig.

Bei den meisten familiären Amyloidosen liegt eine autosomal-dominante Vererbung vor. Gendefekte resultieren in einer pathologischen Proteinsynthese (am häufigsten Transthyretin, seltener Apolipoprotein A-1 oder Gelsolin) [2]. Nicht bei allen Formen gibt es auch Polyneuropathien. Oft steht der Befall anderer Organsysteme im Vordergrund.

Diagnostik

Die Diagnosesicherung erfolgt durch bioptischen Nachweis von Amyloid (Kongorot-Färbung oder immunhistochemisch) aus Nerv, Muskel oder bevorzugt auch Darm. In der Labordiagnostik finden sich bei der primären Amyloidose bei etwa 2/3 der Patienten monoklonale Proteine in Serum und Urin. Weitere pathologische Laborparameter entsprechend der übrigen Organmanifestationen.

Therapie

Die Therapie der Amyloidosen ist unbefriedigend. Wichtigster Kontrollparameter ist die Verlängerung der Überlebenszeit.

gesichert

Bei den primären Amyloidosen kommt zur Hemmung der Leichtketten-Produktion ein Therapieversuch mit alkylierenden Substanzen in Frage. In einer prospektiven, randomisierten Studie konnten Melphalan (0,15 mg/kgKG/Tag über 7 Tage) und Prednison (0,8 mg/kgKG/Tag über ebenfalls 7 Tage), in 6-wöchigem Zyklus verabreicht, die Überlebenszeit im Gegensatz zu einer reinen Colchicin-Behandlung verlängern [2, 3]. Colchicin (0,6 mg 2×täglich) kann auch mit Melphalan und Prednison kombiniert werden.

Für die familiären Amyloidosen gibt es keine spezifische Therapie. Zur symptomatischen Therapie der Neuropathie-Beschwerden (Schmerz, Dysästhesien) gehört bei allen Amyloidose-Formen die Gabe von Analgetika, Sedativa oder membranstabilisierenden Substanzen. Eine Operation eines Karpaltunnelsyndroms kann erforderlich werden. Die orthostatische Hypotension kann z. B. durch Midodrin oder durch L-Dihydroxyphenylserin (L-DOPS) behandelt werden [2].

empirisch

Eine hochdosierte, intravenöse Melphalan-Therapie in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation ist sehr toxisch, kann aber in Einzelfällen bei primärer Amyloidose hilfreich sein [4]. Eine vollständige klinische Erholung wurde auch bei einem Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation beschrieben [1]. Eine Lebertransplantation kann ebenfalls bei schweren klinischen Verläufen die Progression aufhalten.

unwirksam/obsolet

Dimethyl-Sulfoxid und Vitamin E haben keinen Effekt gezeigt [2]. Der Effekt einer wöchentlichen Plasmapherese-Behandlung bei familiären Amyloidosen gilt als unsicher.

Nachsorge

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind wichtig, insbesondere auch hinsichtlich weiterer Organmanifestationen, da die Polyneuropathie häufig relativ früh im Verlauf auftritt und ein weiterer Organbefall folgt. Außerdem kann als Folge der Gabe alkylierender Substanzen ein myelodysplastisches Syndrom oder eine nicht-lymphozytäre Leukämie auftreten [2].

Prognose

Die Prognose der Amyloidosen ist ungünstig. Die Patienten sterben meist an anderen Organkomplifikationen (kardial oder renal). Die mittlere Überlebenszeit einer primären Amyloidose beträgt 2 Jahre [2].

Literatur

1. Gillmore JD, Davies J, Iqbal A, Madhoo S, Russell NH, Hawkins PN (1998) Allogenic bone marrow transplantation for systemic AL amyloidosis. *Br J Haematol* 100: 226–228.
2. Kyle RA, Dyck PJ (1993) Amyloidosis and neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK (Hrsg) *Peripheral neuropathy*. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 1294–1309.
3. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM (1997) A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 336: 1202–1207.
4. Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, et al. (1998) Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation

in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. Br J Haematol 101:766–769.

Amyotrophie

Synonyme

Muskelatrophie

Definition

Verschmächtigung der Muskulatur, häufig bedingt durch eine Schädigung des zugehörigen zweiten Motoneurons.

Einleitung

Der Begriff „Amyotrophie“ wird gewöhnlich in Zusammenhang mit der ▶ amyotrophen Lateralsklerose, der ▶ diabetischen Amyotrophie und der neuralgischen Schulteramyotrophie (Amyotrophie, ▶ Schulteramyotrophie, neuralgische) verwandt.

Amyotrophie, Schulteramyotrophie, neuralgische

▶ Schulteramyotrophie, neuralgische

An- α -Lipoproteinämie (Tangier-Erkrankung)

Definition

Hereditäre Lipidspeicherkrankheit, bei der es durch ihren gesteigerten Katabolismus zu einem ausgeprägten Mangel an HDL-Lipoproteinen kommt. Dadurch kommt es zu einer Lipidakkumulation in verschiedenen Zelltypen, die durch Befall der Schwann'schen Zellen zu einer sensiblen, motorischen oder gemischten Neuropathie führen kann. Der genaue Pathomechanismus ist allerdings noch unklar. Vermutlich sind weitere Faktoren zur Entstehung der Neuropathie erforderlich.

Einleitung

Klinisch kann eine transiente, asymmetrische Polyneuropathie (PNP), eine langsam progrediente überwiegend symmetrische PNP oder eine langsam progrediente, symmetrische PNP

mit syringomyelieartigen Symptomen resultieren.

Diagnostik

Die Diagnosesicherung erfolgt über die typischen klinischen (orangefarbene, vergrößerte Tonsillen) und laborchemischen Befunde. Histologisch können De- und Remyelinisierungen, aber auch rein axonale Veränderungen gesehen werden.

Prognose

Die meisten Patienten bleiben asymptomatisch oder zeigen nur passager Symptome. Nur bei einer Minderheit der Patienten ist die Neuropathie permanent und behindernd.

Anämie, makrozytäre hyperchrome

Synonyme

Megaloblastäre Anämie

Definition

Anämie mit erhöhtem Erythrozytenvolumen (MCV ≥ 95 fl) und hyperchromen Erythrozyten (MCH ≥ 34 pg).

Einleitung

Am häufigsten sind megaloblastäre Anämien durch Vitamin B₁₂-Mangel (Ursachen: Intrinsic-Factor-Mangel bei Typ A Gastritis oder Z. n. Magenresektion, Malabsorptionssyndrom, mangelnde Zufuhr bei Vegetariern, Fischbandwurm, „blind loop“-Syndrom – bakterieller Überwucherung der Darmflora), seltener durch Folsäuremangel (Ursachen: Mangelernährung, besonders bei Alkoholikern, erhöhter Bedarf in der Schwangerschaft, Malabsorption, Behandlung mit Folsäureantagonisten) verursacht.

Vitamin B₁₂-Mangel führt zu neurologischen Störungen mit dem Bild der funikulären Myelose, Folsäuremangel zu einer sensiblen Polyneuropathie und Enzephalopathie.

Differenzialdiagnose

Bestimmung von Vitamin B₁₂ und Folsäure im Plasma. Schilling-Test zum Nachweis einer Vitamin B₁₂-Resorptionsstörung, Gastroskopie (Typ A Gastritis), Nachweis von Autoantikör-

pern gegen Parietalzellen oder Intrinsic Factor. Figlu-Test zum Nachweis eines Folsäuremangels.

Prophylaxe

Ausgewogene Ernährung, Substitution bei erhöhtem Bedarf (insbesondere Folsäure).

Therapie empirisch

- Kausale Behandlung:
Intermittierende Antibiotikagabe bei „blind loop“-Syndrom, Umwandlung von Billroth II in Billroth I, Behandlung einer Fischbandwurmerkrankung etc.
- Substitutionstherapie bei Vitamin B₁₂-Mangel:
Zunächst zur Aufsättigung der Speicher Gabe von je 1 mg Vitamin B₁₂ (Hydroxycobalamin oder Cyanocobalamin) täglich oder in Abständen von Tagen i. m.
Erhaltungstherapie: Gabe von 1 mg Vitamin B₁₂ i. m. in Abständen von 1–3 Monaten.
- Substitutionstherapie bei Folsäuremangel:
Für 3–5 Tage Gabe von 15 mg Folsäure pro Tag i. m., dann für 1–2 Wochen 10–15 mg täglich oral.
Erhaltungstherapie, falls notwendig: 5–15 mg täglich oral.
Zu Beginn der Substitutionstherapie sollten Eisen und Kalium substituiert werden.

Nachsorge

Bei Typ A Gastritis: Kontrollgastroskopien (erhöhtes Risiko für Magenkarzinom).

Anarthrie

Definition

Unfähigkeit des Sprechens, d. h. der Artikulation von Worten durch Funktionsstörung der Artikulationsorgane (Zunge, Gaumenmuskulatur, Pharynx, Lippen etc.).

Läsionslokalisationen: Hirnstamm, kortikobulbäre Bahnen (bei Pseudobulbärparalyse), temporoparietaler Motorkortex, periphere Hirnnervenläsionen.

Ätiologien: Ischämisch, intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen, entzündlich (z. B. Miller-Fisher-Syndrom), metabolisch (z. B.

▶ **zentrale pontine Myelinolyse**), Raumforderungen.

Differenzialdiagnose

Sprechapraxie: Störung von Aktivierung, Initiierung und Koordination von Sprechbewegungen.

Mutismus durch psychische Erkrankungen.

Therapie

Behandlung der Grunderkrankung.

Spezifische Therapie: Anbahnung und Training von Einzelkomponenten des Sprechens mit und ohne gleichzeitigen Artikulationsversuch (Lippenbewegungen, Zungenbewegungen), Koordinationsübungen.

Prognose

Abhängig von der Grunderkrankung. Gut z. B. beim Miller-Fisher-Syndrom und umschriebenen Hirnstammläsionen. Schlecht bei Pseudobulbärparalyse im Rahmen bilateraler Tractus corticobulbaris-Schädigung.

ANCA (antineutrophile Zytoplasma-Autoantikörper)

Definition

Gegen das Zytoplasma fixierter neutrophiler Granulozyten gerichtete Autoantikörper.

Grundlagen

Der Nachweis erfolgt überwiegend mit der indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie. Das Färbemuster ist diffus zytoplasmatisch (c-ANCA) oder perinukleär (p-ANCA). ANCA werden im Serum von Patienten mit pauci-immuner ANCA-assoziiertes Vasculitis gefunden. Neurologisch resultiert häufig eine multifokale periphere Neuropathie.

Als wahrscheinlichste Erklärung für die Pathogenese der systemischen Gefäßerkrankung gilt die ANCA-Zytokin-Sequenz-Theorie. Danach kommt es unter Zytokineinfluss (z. B. TNF- α und IL-1) zur Membrantranslokation von Proteinase 3 und Expression von Adhäsionsmolekülen (z. B. LFA-1 und ICAM-1) sowohl auf Granulozyten als auch auf Endothelzellen. Die Bindung von ANCA an das Zielantigen Proteinase 3 führt konsekutiv zur Freisetzung toxischer Sauerstoffradikale und lysosomaler Enzy-

me und damit zur Endothelschädigung. Betroffen sind meist kleine Gefäße (small vessel vasculitis).

Die c-ANCA sind typisch für die Wegener Granulomatose und die Panarteriitis nodosa, wohingegen p-ANCA unspezifischer beim Churg-Strauss-Syndrom, mikroskopischer Panarteriitis und zahlreichen anderen entzündlichen Erkrankungen vorkommen.

Ancrod

Definition/Anforderungen

Enzym, das aus dem Gift der malayischen Grubenotter (*Agkistrodon rhodostoma*) gewonnen wird, und Fibrinogen zu Fibrin durch Abspaltung der Fibrinopeptide A umwandelt.

Wirkungen

Ancrod ist eine Serin-Protease, die strukturell und funktionell mit den Serin-Proteasen Batroxobin und Thrombin verwandt ist. Die toxische und therapeutische Wirkung beruht im Wesentlichen auf der Spaltung des Fibrinogens im Plasma. Im Gegensatz zu Thrombin, das aus Fibrinogen sowohl das Fibrinopeptid A als auch Fibrinopeptid B abspaltet und damit die Polymerisierung des Fibrins ermöglicht, spaltet Ancrod nur das Fibrinopeptid A ab, eine normale Polymerisierung des Fibrins, die Gerinnung und Thrombusbildung sind damit nicht möglich. Vielmehr bilden sich Mikrothromben, die schnell von den Zellen des retikuloendothelialen Systems eliminiert werden. Aus dieser Wirkung resultiert *in vivo* eine Fibrinogen-Verminderung oder Depletion, eine antikoagulatorische Wirkung und eine Verminderung der Blutviskosität, insbesondere bei erhöhter Viskosität. Ein weiterer Unterschied zum Thrombin besteht darin, dass Ancrod weder Faktor XIII noch Plasminogen aktiviert und keine Thrombozytenaggregation und -degranulation induziert. Ancrod verstärkt den thrombolytischen Effekt von Plasmin, Streptokinase und Urokinase, hat jedoch keine eigene fibrinolytische Wirkung bei vollständig quervernetztem Fibrin.

Wirkungsverlauf

Ancrod wird subcutan oder, seltener, intravenös angewendet. Über die Plasma-Eliminationsge-

schwindigkeit und die Verteilung im Organismus liegen keine Daten vor. Aus der Wirkdauer bei subcutaner Applikation von 15–24 h kann auf eine langsame Elimination geschlossen werden.

Anwendungsgebiete

Ancrod wird therapeutisch als schnell wirksames Antikoagulans bei arteriellen und venösen thromboembolischen Prozessen eingesetzt. Kontrollierte klinische Studien, in denen eine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen wurde, liegen für akute zerebrale Ischämien mit Entwicklung eines thrombotischen Infarktes vor. Entscheidend für den Therapieerfolg ist der Beginn der Therapie innerhalb weniger Stunden. Es kommt zur schnellen Auflösung der Primärthromben mit offenbar geringem Risiko von Blutungen oder Rethrombisierung. Bei zerebralen Hämorrhagien ist Ancrod kontraindiziert. Mehrere klinische Studien zeigen, dass die Gerinnungsstörungen bei systemischem Lupus erythematosus günstig auf Ancrod ansprechen. Weitere Anwendungsgebiete, die jedoch kontrovers diskutiert werden, sind tiefe Beinvenenthrombosen und die Heparin-induzierte Thrombozytopenie, wenn die Antikoagulationstherapie fortgesetzt werden muss. Bei zerebraler Ischämie kann Ancrod intravenös gegeben werden. Bei der vorherrschenden Anwendung bei chronischen Prozessen wird Ancrod in einer mittleren Dosierung von 60–70 E/d subcutan gegeben.

Unerwünschte Wirkungen

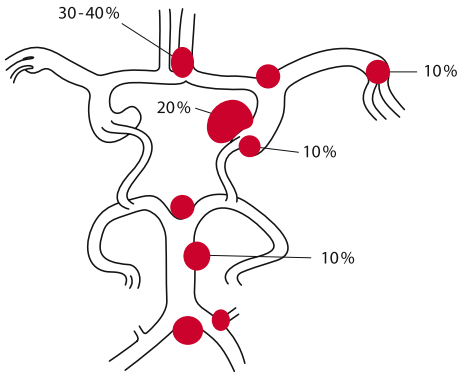
Urtikaria und Exantheme als Ausdruck einer allergischen Reaktion können bei Anwendung über längere Zeit auftreten. Kreislauf. Blutungen treten bei vorsichtiger Handhabung nur selten auf, meist an Stichkanälen oder Ulcera des Magendarmtraktes. Arterielle Punktionen sind wegen des hohen Blutungsrisikos strikt zu vermeiden.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Patienten mit einer latenten Blutungsneigung, Herzinfarkt, zerebrale Blutungen, Magengeschwüre mit Blutungsneigung, Neoplasmen, operative Eingriffe, Lebererkrankungen, hochfieberhafte Erkrankungen, Sepsis.

Wechselwirkungen

Die Wirkungen anderer Antikoagulantien, von



Aneurysma. Abb. 1: Circulus arteriosus Willisii mit den häufigsten Lokalisationen zerebraler Aneurysmen

Antifibrinolytika und Plättchenaggregationshemmern wird verstärkt.

Toxikologische Eigenschaften

Schlangenbiss und Aufnahme des Giftes der Schlange *Bothrops jararaca* kann eine komplette Depletion von Fibrinogen mit lebensbedrohlichen Blutungen auslösen. Zu den toxischen Wirkungen tragen weitere Inhaltsstoffe des Giftes bei.

Andersen-Erkrankung

- ▶ Amylo-1,4-1,6-Transglucosidase-Mangel (Andersen-Erkrankung)

Anecephalie

Synonyme

Kranielle Dysraphie, Neuralrohrdefekt

Definition

Bei dieser Form eines Neuralrohrdefektes werden nur Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark ausgebildet. Die Kinder versterben nach wenigen Stunden bis Wochen.

Aneurysma

Definition

Abgegrenzte Erweiterung einer Arterie.

Einleitung

Einteilung nach der Morphologie des Aneurysmas:

- Sackförmig
- Fusiform

Einteilung nach der Ätiologie:

- Hypertensiv/degenerativ: atherosklerotisch
- Hereditär
- Kongenital
- (Post-)entzündlich
- Traumatisch

Diagnostik

Digitale Subtraktionsangiographie, CT mit Kontrastmittel, CT-/MRT-Angiographie, Duplexsonographie.

Therapie

Abhängig von der Morphologie, Ätiologie und Größe des Aneurysmas.

Eventuell Clipping bei operativer Zugänglichkeit, alternativ Embolisation oder Coiling.

Nachsorge

Duplexsonographie, Angiographie.

Aneurysma, asymptomatisches

Einleitung

Nach heutigem Kenntnisstand besteht keine endgültige Klarheit über eine Therapienotwendigkeit der mit modernen bildgebenden Verfahren als Zufallsbefund diagnostizierten intrakraniellen intraduralen ▶ **Aneurysmen**.

Es ist zu berücksichtigen, dass das kumulative Risiko einer Aneurysmaruptur größenabhängig ist: Aneurysmen mit einem Durchmesser von <10 mm zeigen ein jährliches Blutungsrisiko von 0,05%/Jahr, bei einem Durchmesser >10 mm liegt das jährliche Blutungsrisiko unter 1%/Jahr, bei einem Durchmesser >25 mm (Riesenneurysma) bei 6%. Ein unabhängiger Risikofaktor scheint das Patientenalter zu sein. Die Entscheidung über einen neurochirurgischen Eingriff (▶ **Clip-Operation**) oder

eine neuroradiologisch interventionelle Behandlung (► **Aneurysma, interventionelle Therapie**; ► **Neuroradiologie, interventionelle**) ist individuell zu treffen. Zu berücksichtigen sind Gesamtstatus und Risikoprofil des Patienten sowie die Lokalisation (intrakavernös versus intradural) und Angioarchitektur des Aneurysmas (insbesondere etwaiges Vorhandensein eines Aneurysmahalses).

Therapie

Bislang je eine retrospektive Auswertung über Risiken der operativen bzw. neuroradiologisch interventionellen Behandlung vorliegend [1, 2]. Die zweite Studie [2] wertete symptomatische und asymptomatische Aneurysmen aus, hinsichtlich der interventionellen Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede. Übersicht und Empfehlungen nach Bederson [3].

empirisch

1. Nicht indiziert/empfohlen:
 - Intrakavernöse Lage.
 - Intradurale Lage und Größe <10 mm.
2. Empfohlen:
 - Intradurale Lage bei Blutung aus anderem, behandelten Aneurysma (insbesondere Basilarisaneurysmen).
 - Intradurale Lage und Größe >10 mm.

Bewertung

Permanente Komplikationen: Mortalität und Morbidität bis 15%. Geringere Mortalität/Morbidität bei endovaskulärer Behandlung.

Eine Behandlung von inzidentellen Aneurysmen mit einem Durchmesser <10 mm scheint keinen Benefit zu liefern.

Literatur

1. ISUIA Investigators (1998) Unruptured intracranial aneurysms – risk of rupture and risks of surgical intervention. *The New England Journal of Medicine* 24:1725–1733.
2. Brilstra et al. (1999) Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coil: a systematic review. *Stroke* 30(2):470–476.
3. Bederson et al. (2000) Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysma. *Stroke* 31:2742–2750.

Aneurysma, Blutung, intrazerebrale

Definition

Intraparenchymatöse Blutung als Begleiterscheinung im Rahmen einer Ruptur eines vorbestehenden intrazerebralen Aneurysmas, meist der ► **MCA** oder eines MCA-Astes oder des Ramus communicans anterior.

Diagnostik

Klinisch: Fokalneurologische Zeichen.
CCT, Angiographie.

Therapie

Akuttherapie und Rehabilitation wie bei anderen intrazerebralen Blutungen.

Bei Aneurysmen Coiling, Embolisation, Clipping.

Bei subarachnoidalen Blutungsanteilen ggf. Prophylaxe bzw. Therapie eines Vasospasmus (► **Subarachnoidalblutung**).

Nachsorge

Blutdruckeinstellung. Kontrollangiographie, insbesondere bei unvollständig geclippten/gecoilten Aneurysmen, auch zum Thrombosierungsnachweis.

Aneurysma, Charcot-Bouchard-Aneurysmen

Synonyme

Zahlreiche ► **Mikroaneurysmen**

Definition

Miliare Aneurysmen (Durchmesser 0,2–1 mm), ätiologisch durch langjährigen Hypertonus hervorgerufen.

Diagnostik

Konventionelle Angiographie, MR-Angiographie.

Therapie

Konsequente Blutdruckeinstellung.

Bewertung

Als Ursache von hypertensiven Massenblutun-

gen werden bei bis zu 85% Rupturen von solchen Aneurysmen vermutet.

Aneurysma, interventionelle Therapie

Definition

Endovaskuläre Behandlung intrakranieller ▶ **Aneurysmen** unter Bildwandlerkontrolle durch Einbringen elektrolytisch ablösbarer Platinspiralen.

Grundlagen

Neben der mikrochirurgischen ▶ **Clip-Operation** ist durch Weiterentwicklung von Kathetern und Embolisationsmaterial ein neues Spektrum der Neuroradiologischen Intervention (▶ **Neuroradiologie, interventionelle**) in der Behandlung intrakranieller Aneurysmen entstanden. Nachdem früher der Aneurysmaverschluss durch Silikon- oder Latexballons versucht wurde, wird heute der Verschluss durch Einbringung elektrolytisch ablösbarer Platinspiralen (Guglielmi detachable coils (GDC)), sog. Coils, in das Aneurysmalumen hineingeführt. Besonders günstig für diese Behandlungsmethode sind Aneurysmen mit schmalem Hals, weniger gut geeignet sind große, breitbasige fusiforme Aneurysmen. Hauptkomplikation ist eine Gefäßruptur durch Kathetermanipulation. Probleme dieser Behandlung bestehen in einem nur inkompletten Verschluss des Aneurysmas und in einem unbeabsichtigten Verschluss des aneurysmatragenden Gefäßes bzw. nachgeschalteter Gefäße durch arterioarterielle Embolien mit konsekutiver Ischämie infolge einer Thrombose.

Bislang liegt eine systematische Auswertung der interventionellen Therapie intrakranieller Aneurysmen vor, in der keine signifikanten Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Aneurysmen hinsichtlich Komplikationen und Verschlussrate gefunden wurde [1]. Beschrieben wird eine Morbidität von 3,7% mit bleibenden neurologischen Ausfällen, eine Mortalität von 0% und eine komplette Verschlussrate von 54%. Hinsichtlich einer möglichen Revaskularisierung des Aneurysmalumens durch Zusammensinken der Coils sind regelmäßige angiographische Kontrolluntersu-

chungen und ggf. erneute Embolisierungen erforderlich.

Zukünftig könnte die endovaskuläre Aneurysmabehandlung durch Einbringen sog. Stents in das aneurysmatragende Gefäß und damit ein Verschluss des Aneurysmaabganges durch innere Schienung erfolgen. Bei der Behandlung der ▶ **Subarachnoidalblutung** ist das Coiling der Operation überlegen [2].

Literatur

1. Brillstra et al. (1999) Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coil: a systematic review. *Stroke* 30(2):470–476. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)
2. ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) *Lancet* 2002; 360:1267–1274

Aneurysma, mykotisches zerebrales

Synonyme

Infektiöses ▶ **Aneurysma**

Definition

Durch Infektionen hervorgerufene Wandschwäche mit meist fusiformer Ausweitung.

Einleitung

Erreger:

- Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken): meist Endokarditis als Quelle septischer Embolien oder Meningitis bzw. intrakranielle Empyeme
- Pilze
- Protozoen

Lokalisation: zumeist in der Peripherie, insbesondere der MCA.

Diagnostik

Angiographie, Echokardiographie, ggf. Leukozyten-SPECT.

Therapie

Je nach Erreger (Bestimmung durch wiederholte Blutkulturen auf Bakterien und Pilze), ggf. serologische Untersuchungen.

Bewertung

Klinische Manifestation meist als Komplikation

von Meningitis oder Empyem in Form von Blutungen oder Ischämien.

Aneurysma, paralytisches

Definition

„Ruhendes Aneurysma“, das nicht durch eine Ruptur mit Blutung, sondern durch Kompression anderer Strukturen zur klinischen Symptomatik führt.

Einleitung

Bei intrakraniellen Aneurysmen klinisches Syndrom je nach Lage und Ausdehnung des Aneurysmas:

- Hirnnervenausfälle (z. B. N. oculomotorius-Parese bei Aneurysma der A. communicans posterior).
- Hypophyseninsuffizienz.
- Andere fokalneurologische Ausfälle.

Diagnostik

CT-/MR-Angiographie, konventionelle Angiographie, mit geringerer Sensitivität auch transkranielle Duplexsonographie.

Therapie

Operativ durch Clipping oder interventionell radiologisch durch Coiling.

Nachsorge

Ggf. Re-Angiographie.

Bewertung

Neurologische Ausfälle müssen aufgrund der anzunehmenden Wachstumsdynamik als Warnsymptom einer drohenden Aneurysmaruptur betrachtet werden.

Prognose

Bei erfolgreicher Therapie des Aneurysmas gut.

Aneurysma, Typen

Definition

Abgegrenzte Erweiterung einer Arterie.

Grundlagen

Unterscheidung nach der Morphologie:

- Sackförmig
- Spindelförmig (fusiform)
- Gigantisch
- Miliar.

Unterscheidung nach der Ätiologie:

- ▶ **Mykotische Aneurysmen**
- ▶ **Degenerative Aneurysmen**
- ▶ **Familiäre Aneurysmen**
- Aneurysmen bei Systemerkrankungen.

Unterscheidung nach der Pathophysiologie:

- Aneurysma verum
- Aneurysma spurium
- Aneurysma dissecans.

Aneurysma, Vorhofseptumaneurysma

Definition

Vorwölbung des Vorhofseptums, häufig in Assoziation mit einem offenen ▶ **Foramen ovale** (PFO).

Einleitung

Einteilung nach Ätiologie:

- Postischämisch nach septalem Infarkt und Narbenbildung.
- Im Rahmen von Systemerkrankungen (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom).
- Idiopathisch.

Diagnostik

- Transösophageales Echokardiogramm.
- Mögliches indirektes Zeichen im EKG: bleibende ST-Hebung.

Therapie gesichert

Nicht bekannt.

empirisch

- Je nach Befundausmaß und zusätzlichen Risikofaktoren für Thrombenbildung (Thrombophilien), ggf. orale Antikoagulation.
- Stabilisierung des Vorhofseptumaneurysmas und PFO-Verschluss durch eine Schirmchenimplantation via Herzkatheter möglich.

Bewertung

Bei unsicherer Datenlage keine Einordnung unter die kardialen „major risk“-Emboliequellen.

Bei gleichzeitigem offenen Foramen ovale erhöhtes Risiko für (paradoxe?) Embolien (ca. 5–9% pro Jahr).

Aneurysma, zerebrales Angiom**Definition**

Gemeinsames Auftreten von zerebralem ▶ **Angiom** und intrakraniell ▶ **Aneurysma**.

Grundlagen

Während nur etwa 1% aller intrakraniellen Aneurysmen mit einer ▶ **arteriovenösen Malformation** assoziiert sind, wird das umgekehrte Auftreten von Aneurysmen bei Nachweis eines Angioms mit einer Häufigkeiten von etwa 3–23% angegeben. Die Blutungsinzidenz einer Malformation soll durch das Vorliegen eines Aneurysmas geringfügig erhöht sein. Die Aneurysmen werden an einer üblichen Prädi-
 lektionsstelle, an angiomversorgenden Gefäßen oder an nichtangiomversorgenden Gefäßen gefunden. Pathogenetisch werden ein inzidentelles gemeinsames Auftreten oder eine kausale Verknüpfung infolge einer angiombedingten Mehrdurchblutung des aneurysmatragenden Gefäßes diskutiert. Die Behandlungsindikation und deren Reihenfolge richtet sich nach einer etwaig stattgehabten Blutung. Bei einer endovaskulären Erstbehandlung des Angioms ist zu berücksichtigen, dass sich durch die Shuntreduktion der Druck in den vorgeschalteten Gefäßen erhöhen und damit die Rupturgefahr des Aneurysmas steigern kann.

Anfall**Synonyme**

Paroxysmus, Attacke

Definition

Plötzlich auftretende, reversible Veränderung des Bewusstseinszustandes, des Verhaltens, des Vegetativums oder der Herz-Kreislauffunktion, gekennzeichnet durch eine für den jewei-

ligen Anfallstyp charakteristische Klinik. Siehe einzelne Stichworte.

Anfall, amorpher**Synonyme**

Amorphe Neugeborenenkrämpfe, subtil-erratische Neugeborenenkrämpfe

Definition

Bei Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche auftretende epileptische Anfälle mit sehr variabler, „amorpher“ Phänomenologie, wobei vielfältige motorische (Augenbewegungen, Lidmyoklonien, orale Automatismen, klonische Phänomene, tonische Haltungsänderungen, stereotype Tret- und Ruderbewegungen) und vegetative, insbesondere apnoische Phänomene beobachtet werden. Im iktualen EEG finden sich sehr variable, meist fokale, z. T. rudimentäre Muster.

Einleitung

Neugeborenenkrämpfe sind zumeist symptomatische (Gelegenheits-)Anfälle, die z. B. durch hypoxisch-ischämische Enzephalopathien, intrakranielle Blutungen, Elektrolyt- und Stoffwechselstörungen, prä- und postnatale intrazerebrale Infektionen oder Hirnmisbildungen verursacht werden. Weiterhin treten sie mit zumeist klonischer, seltener auch apnoischer Symptomatik als Syndrom der benignen familiären bzw. nichtfamiliären Neugeborenenkrämpfe bei ansonsten ungestörter statomotorischer und psychomotorischer Entwicklung auf.

Differenzialdiagnose

Die Differenzierung von andersartig bedingten motorischen bzw. vegetativen Phänomenen kann schwierig sein.

Therapie

Bei symptomatisch bedingten Neugeborenenkrämpfen steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Hinsichtlich antikonvulsiver bzw. antiepileptischer Medikation sei auf die entsprechende neuropädiatrische Literatur verwiesen.

Anfall, atonischer

Definition

Generalisierte epileptische Anfallsform mit plötzlichem Verlust des Muskel- und Haltetonus, häufig mit der Folge eines Sturzes auf Gesicht oder Hinterkopf (► **Anfall, Sturzanfall**). Tritt meist in Form ► **myoklonisch-astatischer Anfälle** auf.

Differenzialdiagnose

Abgegrenzt werden müssen atonische Anfallssphänomene bei ► **Absencen** und einfach- bzw. komplex-fokalen Anfällen (► **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**; ► **Anfall, komplex-fokaler**), die in der Regel milder und weniger abrupt sind, wodurch es zu weniger heftigen Stürzen, sondern eher zu einem Einknicken oder Zusammensinken kommt. Weiterhin kommen differenzialdiagnostisch tonische Sturzanfälle und postmyoklonische Atonien in Betracht.

Therapie

► **Anfall, myoklonisch-astatischer**; ► **Lennox-Gastaut-Syndrom**

Prognose

► **Anfall, myoklonisch-astatischer**, ► **Lennox-Gastaut-Syndrom**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Anfall, myoklonisch-astatischer**, ► **Lennox-Gastaut-Syndrom**

fach-fokaler)) mit auditiven Symptomen treten im Rahmen ► **fokaler Epilepsien** auf, in der Regel bei ► **Temporallappenepilepsie** bzw. Epilepsien im temporo-okzipitalen Übergangsbereich.

Differenzialdiagnose

Akustische Halluzinationen anderer Ursache, z. B. nach Schädigung der Hörbahn oder im Rahmen von Psychosen bzw. anderen psychiatrischen Erkrankungen.

Therapie

► **Fokale Epilepsie**

Prognose

► **Fokale Epilepsie**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Fokale Epilepsie**

Anfall, epileptischer

Definition

Plötzlich auftretende, reversible Veränderung des Verhaltens, der Wahrnehmung, des psychischen Befindens, des Bewusstseinszustandes oder des Vegetativums etc., verursacht durch eine paroxysmale, exzessive synchrone Entladung von Neuronenverbänden, wobei die klinische Symptomatik vom Ort des Anfallsursprungs und der Entladungsausbreitung abhängt. ► **Anfall**, ► **Epilepsie**

Anfall, auditiver

Synonyme

Einfach-fokaler Anfall mit akustischen Symptomen

Definition

Epileptischer Anfall mit akustischer Wahrnehmung. Diese reicht, abhängig davon, ob der Anfall dem primär auditiven Kortex oder den zugeordneten Assoziationsarealen entspringt, von einfachen Tönen bis hin zu komplexen Halluzinationen wie Musik oder Gesprächen.

Einleitung

Einfach-fokale Anfälle (► **Anfall, fokaler (ein-**

Anfall, fokaler

Synonyme

Partieller Anfall

Definition

Bei fokalen epileptischen Anfällen weisen Symptomatik und/oder die initiale Anfallsaktivität im EEG auf die Aktivierung eines umschriebenen Areals bzw. Neuronensystems einer Hirnhemisphäre hin. Entsprechend der Klassifikation der International League against Epilepsy [1] werden einfach-fokale Anfälle (► **Anfall, einfach (einfach-fokaler)**) mit erhaltenem Bewusstsein von komplex-fokalen An-

fällen (► **Anfall, komplex-fokaler**) mit Beeinträchtigung des Bewusstseins unterschieden.

Differenzialdiagnose

► **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**; ► **Anfall, komplex-fokaler**

Therapie

► **Fokale Epilepsie**

Bewertung

► **Fokale Epilepsie**

Prognose

► **Fokale Epilepsie**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Fokale Epilepsie**

Literatur

1. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489–501.

Anfall, fokaler (einfach-fokaler)

Synonyme

Einfach-partieller Anfall, elementar-fokaler Anfall

Definition

Einfach-fokale Anfälle sind definiert als fokale Anfälle ohne Bewusstseinsstörung. Die Symptomatik einfach-fokaler Anfälle wird bestimmt vom Ort bzw. der Propagation der Anfallsaktivität entsprechend der kortikalen Repräsentation motorischer, sensorischer, autonomer und neuropsychologischer Funktionen. Sie treten im Rahmen ► **fokaler Epilepsien** isoliert auf oder können sich zu komplex-fokalen oder generalisierten Anfällen weiterentwickeln und werden dann auch als Aura bezeichnet.

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose einfach-fokaler Anfälle umfasst paroxysmal und ohne Bewusstseinsstörung auftretende neurologische Phänomene, z. B. ► **TIA (transitorische ischämische Attacken)**, ► **Migräne („migraine accompagn-**

née“), extrapyramidale Bewegungsstörungen, tonische ► **Hirnstammanfälle** etc.

Prophylaxe

► **Epilepsie, fokale**

Therapie

► **Epilepsie, fokale**

Prognose

► **Epilepsie, fokale**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Epilepsie, fokale**

Anfall, Frontallappenanfall

► **Epilepsie, Frontallappenepilepsie.**

Anfall, generalisiert tonisch-klonischer

Synonyme

Generalisierter Krampfanfall, Grand Mal, tonisch-klonischer epileptischer Anfall, großer epileptischer Anfall

Definition

Abrupter Anfallsbeginn mit einer tonischen, bis etwa 30 Sekunden anhaltenden Verkrampfung des gesamten Körpers, gefolgt von rhythmischen, bilateralen klonischen Zuckungen. Dauer der klonischen Phase 1/2–1 Minute, selten bis zu 5 Minuten. Selten mehrfacher Wechsel zwischen tonischen und klonischen Phasen. Obligat sind Bewusstlosigkeit und Atemstillstand mit Zyanose, fakultativ kann es zu Initialschrei, Speichelfluss, ► **Zungenbiss** (in der Regel lateral), Enuresis und Enkopresis kommen. Pupillen im Anfall weit und lichtstarr. Im postiktualen, bis zu 2 Minuten anhaltenden Koma Wiedereinsetzen der durch die Tiefe der Atemzüge und Zurückfließen von Speichel typischen stertorösen Atmung. In der postiktualen Phase tritt in der Regel ein Dämmerzustand mit Verwirrtheit, motorischer Unruhe und Automatismen auf, häufig setzt ein Nachschlaf bis zu mehreren Stunden ein.

Iktuales EEG (häufig stark artefaktgestört!): In

der tonischen Phase generalisierte, rasch an Amplitude zunehmende Spikes im β - und α -Frequenzspektrum, während der klonischen Phase generalisierte Spike- und Poly-Spike-Wave-Komplexe in der Frequenz der klonischen Zuckungen. Postiktal Kurvendepression mit irregulärer δ - und Sub- δ -Aktivität. Bei einer fokalen Anfallsgenese geht den generalisierten EEG-Entladungen in der Regel ein mehr oder minder fokal begrenztes Anfallsmuster voraus.

Unterschieden werden primär generalisierte von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, wobei erstere im Rahmen ▶ **generalisierter Epilepsiesyndrome** und letztere bei ▶ **fokalen Epilepsien** im Sinne einer Evolution aus einfach- oder komplex-fokalen Anfällen (▶ **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**, ▶ **Anfall, komplex-fokaler**) auftreten.

Differenzialdiagnose

Schwierigkeiten kann die klinische Abgrenzung von psychogenen Anfällen bereiten, weitere Differenzialdiagnosen sind konvulsive Synkopen, tetanische Anfälle und Beuge-/ Strecksynergismen bei komatösen Patienten.

Therapie

S. Epilepsie, einzelne Stichworte.

Prognose

S. Epilepsie, einzelne Stichworte.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

S. Epilepsie, einzelne Stichworte.

metrie auftreten kann. Die iktualen EEG-Veränderungen sind bilateral und reflektieren neuronale Entladungen in ausgedehnten Gebieten beider Hemisphären. Zu den generalisierten Anfällen zählen ▶ **Absencen** sowie ▶ **myoklonische**, ▶ **klonische**, ▶ **tonische**, ▶ **generalisiert tonisch-klonische** und ▶ **atonische Anfälle**. Hingegen sind „sekundär“ generalisierte Anfälle Ausdruck einer Evolution aus einfach-fokalen oder komplex-fokalen Anfällen (▶ **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**, ▶ **Anfall komplex-fokaler**).

Differenzialdiagnose

▶ **Anfall**, einzelne Stichworte

Literatur

1. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489–501.

Anfall, gustatorischer

Synonyme

Einfach-fokaler Anfall mit gustatorischen Symptomen

Definition

Epileptischer Anfall mit gustatorischer Wahrnehmung. Häufig als unangenehme bzw. bittere oder salzige Geschmackswahrnehmung beschrieben.

Einleitung

Einfach-fokale Anfälle (▶ **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**) mit gustatorischen Symptomen treten im Rahmen ▶ **fokaler Epilepsien** auf, in der Regel bei ▶ **Temporallappenepilepsie**, seltener bei extratemporalen Epilepsien.

Differenzialdiagnose

Gustatorische Halluzinationen anderer Ursache.

Therapie

▶ **Epilepsie, fokale**

Prognose

▶ **Epilepsie, fokale**

Anfall, generalisierter

Synonyme

Generalisierter epileptischer Anfall

Definition

Entsprechend der Definition der International League against Epilepsy [1] sind „primär“ generalisierte epileptische Anfälle solche, bei denen die initialen Symptome darauf hinweisen, dass beide Hemisphären in die Anfallsgeneration einbezogen sind. Die meisten generalisierten Anfälle gehen mit einer Bewusstseinsstörung einher, die motorischen Phänomene sind stets bilateral, wobei eine leichte Asym-

Diätetik/Lebensgewohnheiten

- ▶ Epilepsie, fokale

Anfall, hysterischer**Definition**

- ▶ Anfall, psychogener.

Anfall, klonischer**Definition**

Repetitive, rhythmische Zuckungen einzelner Muskeln oder Muskelgruppen, verursacht durch abwechselnde Kontraktion und Relaxation.

Generalisierte ▶ **Krampfanfälle** treten gelegentlich ohne tonische Phase als rein klonische Anfälle auf; im iktualen EEG generalisierte Poly-Spike-Wave-Aktivität $\geq 10/s$, gelegentlich auch Spike-Wave-Muster. Der Ursprung fokaler klonischer Anfälle liegt im Gyrus praecentralis; iktual zeigt sich in den fronto-zentralen EEG-Elektroden eine rhythmische Spike-Wave-Aktivität in der Frequenz der Zuckungen.

Einleitung

Fokale klonische Anfälle treten isoliert oder als Bestandteil ▶ **komplex-fokaler Anfälle** auf, generalisierte klonische Anfälle bei ▶ **fokalen** (i. S. einer sekundären Generalisation) oder ▶ **generalisierten Epilepsien**.

Differenzialdiagnose

▶ **Psychogene Anfälle** oder massiver ▶ **Tremor** können u. U. mit klonischen Anfällen verwechselt werden, bei beiden kommt es aber im Gegensatz zum klonischen Anfall zur alternierenden Aktivierung von Agonisten und Antagonisten.

Therapie

- ▶ Epilepsie, generalisierte bzw. ▶ Epilepsie, fokale

Prognose

- ▶ Epilepsie, generalisierte bzw. ▶ Epilepsie, fokale

Diätetik/Lebensgewohnheiten

- ▶ Epilepsie, generalisierte bzw. ▶ Epilepsie, fokale

Anfall, komplex-fokaler**Synonyme**

Komplex-partieller Anfall, psychomotorischer Anfall

Definition

Komplex-fokale Anfälle haben bei sehr heterogener Symptomatik die gemeinsamen Charakteristika im Beginn der epileptogenen Entladungen in einer Hemisphäre und einer Bewusstseinsveränderung. Neben psychischen und autonomen Phänomenen treten häufig motorische (z. B. tonische, klonische) Symptome und Automatismen aus der Oralsphäre, Mimik, Gestik oder der verbalen bzw. Fortbewegungsmotorik auf. Gelegentlich ist aber auch nur eine blande, Absence-artige Symptomatik zu beobachten. Komplex-fokale Anfälle können durch Evolution aus einfach-fokalen Anfällen (▶ **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**) i. S. einer Aura-Symptomatik entstehen, eine Bewusstseinsstrübung kann aber auch bereits zu Beginn des Anfalls vorliegen. Durch Ausbreitung der Anfallsaktivität auf beide Hemisphären kann es zur sekundären Generalisation des komplex-fokalen Anfalls kommen (▶ **Anfall, generalisiert tonisch-klonischer**). Postiktal schließt sich in der Regel eine häufig mehrminütige Umdämmerungsphase mit zunehmender Reorientierung an.

Differenzialdiagnose

▶ **Psychogene Anfälle** werden nicht selten als komplex-fokale Anfälle fehlgedeutet. Andere wichtige Differenzialdiagnosen sind Bewusstseinsstörungen bei internistischen Erkrankungen, psychiatrische Verwirrheitszustände und delirante Syndrome.

Prophylaxe

- ▶ Epilepsie, fokale

Therapie

- ▶ Epilepsie, fokale

Prognose

► Epilepsie, fokale

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► Epilepsie, fokale

Anfall, Krampfanfall

► Krampfanfall

Anfall, multifokaler klonischer

Synonyme

Multifokale klonische Neugeborenenkrämpfe

Definition

Vor allem bei reifen Neugeborenen auftretende Form der Neugeborenenkrämpfe in Form einzelner oder serienhafter Klone wechselnder, ungeordneter Lokalisation, ► **Anfall, amorpher**.

Therapie

► **Anfall, amorpher**

Anfall, myoklonisch-astatischer

Definition

Generalisierter epileptischer Anfall (► **Anfall, generalisierter**) mit 2 Anfallsphasen: Initial bilateral-symmetrische Myklonie im Bereich der Arme und des Kopfes mit Propulsionsbewegung, anschließend postmyklonische Atonie mit Haltungsverlust und Sturz. Das iktuale EEG zeigt bilaterale-synchrone, mehr oder weniger irreguläre (Poly-) Spike(-Waves). Bei der im Kleinkindesalter beginnenden Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen kombinieren sich die Anfälle mit ► **atonischen**, ► **myoklonischen** und ► **tonisch-klonischen Anfällen**.

Einleitung

Myoklonisch-astatische Anfälle kommen vor bei der Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen (Doose-Syndrom), der benignen oder schweren myoklonischen Epilepsie des Kleinkindesalters und der atypischen benignen Par-

tialepilepsie des Kindesalters (Pseudo-Lennox-Syndrom).

Differenzialdiagnose

Abgegrenzt werden müssen rein myoklonische oder atonische Anfälle (► **Anfall, atonischer**, ► **Anfall, Sturzanfall**).

Therapie

Mittel der ersten Wahl ist ► **Valproinsäure**. Bei mangelnder Effektivität können zusätzlich ► **Phenobarbital** bzw. ► **Primidon** und ► **Ethosuximid** eingesetzt werden.

Prognose

Sowohl hinsichtlich des therapeutischen Erfolgs als auch der psycho-mentalenen Entwicklung ist die Prognose günstiger als beim ► **Lennox-Gastaut-Syndrom**.

Anfall, myoklonischer

Definition

Anfälle mit repetitiver, unrythmischer Abfolge plötzlicher und schneller Zuckungen, verursacht durch Kontraktion (positiver ► **Myklonus**) oder Inhibition (► **Myklonus, negativer**) einzelner Muskeln oder Muskelgruppen. Kortikale zerebrale Läsionen und epilepsietypische EEG-Veränderungen (z. B. Poly-Spike-Waves) sprechen bei Myklonien für eine epileptische Genese, wobei der zeitliche Zusammenhang bei beobachtbaren Myklonien im Standard-EEG nicht immer nachzuweisen ist.

Einleitung

Epileptische Myklonien treten als Bestandteil der verschiedensten Epilepsiesyndrome auf, ein zentrales Symptom sind sie bei den progressiven Myklonusepilepsien (► **Epilepsie**, ► **Myklonusepilepsie, progressive**) und Speicherkrankheiten. Myklonische Anfälle sind bei ► **generalisierten Epilepsien** (z. B. ► **West-Syndrom**, ► **Lennox-Gastaut-Syndrom**, benigne myklonische Epilepsie des Kleinkindesalters, Epilepsie mit ► **Impulsiv-Petit-Mal**, myklonische ► **Absencen**) und ► **fokalen Epilepsien** zu beobachten.

Differenzialdiagnose

Nichtepileptische Myklonien, z. B. physiolo-

gische Myoklonien, hereditäre und sporadische Myoklonie-Syndrome (► **Myoklonus**) (z. B. Hyperekplexie,) und ► **symptomatische Myoklonien** bei Speicherkrankheiten, Systemdegenerationen, Demenzen sowie bei infektiös, metabolisch, toxisch oder physikalisch bedingten Enzephalopathien.

Therapie

- Epilepsie, generalisierte, ► Epilepsie, fokale,
- Epilepsie, Myklonusepilepsie, progressive

unwirksam/obsolet

Möglichkeit der Provokation nichtepileptischer Myoklonien, vor allem bei Überdosierung, durch ► **Carbamazepin**, ► **Gabapentin**, ► **Phenytoin** und ► **Vigabatrin**.

Prognose

- Epilepsie, generalisierte, ► Epilepsie, fokale,
- Epilepsie, ► Myklonusepilepsie, progressive

Diätetik/Lebensgewohnheiten

- Epilepsie, generalisierte, ► Epilepsie, fokale,
- Epilepsie, ► Myklonusepilepsie, progressive

Anfall, nichtepileptischer

Definition

Attackenweise Störungen des Bewusstseins oder attackenweise auftretende motorische, sen-

Anfall, nichtepileptischer. Tab. 1: Differenzialdiagnose epileptischer und nichtepileptischer Anfälle

Symptom	Nichtepileptische Genese	DD epileptische Phänomene
Anfallsweise auftretende sensible oder sensorische Phänomene ohne Bewusstseinsstörung	Migräne mit Aura (auch Basilarismigräne), transitorische ischämische Attacke, psychogene Anfälle	Einfach-partielle Anfälle
Anfallsweise auftretende motorische Phänomene ohne Bewusstseinsstörung und Sturz	Faszikulationen, Myoklonien, Hyperekplexie, Tetanie, Spasmus hemifacialis, extrapyramidalmotorische Erkrankungen (Tic, choreoathetische und hemiballistische Syndrome), psychogene Anfälle	Einfach-partielle, tonische oder myoklonische Anfälle
Sturz ohne Bewusstseinsverlust	Gangstörung infolge neurologischer Grunderkrankung (Polyneuropathie, Myopathie, Parkinson-Syndrom, zerebellare Erkrankung, Normaldruckhydrozephalus, SAE), Sehstörungen, orthostatischer Tremor, vestibulär verursachte Sturzanfälle (benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, M. Meniere), Hyperekplexie, „drop attacks“, Claudicatio intermittens spinalis und Claudicatio intermittens der Cauda equina, atonische und tonische Hirnstammanfälle, Kataplexie, psychogene Anfälle	Myklonisch-astatische Anfälle, Impulsiv-Petit-Mal
Sturz mit Bewusstseinsverlust	Synkope, psychogene Anfälle	Grand Mal, myklonische, atonische oder tonische Anfälle
Bewusstseinsstörung ohne Sturz	Hypoglykämie, Basilarismigräne, transitorische globale Amnesie, psychogene Anfälle	Absencen, komplex-partielle Anfälle, postparoxysmaler Dämmerzustand

sible oder sensorische Phänomene mit und ohne Bewusstseinsverlust nichtepileptischer Genese (vgl. Tab. 1).

Anfall, psychogener

Synonyme

Nichtepileptischer psychogener Anfall, pseudoepileptischer Anfall, dissoziativer Anfall, hysterischer Anfall.

Definition

Psychisch bedingte, unbewusst ablaufende Episoden mit Veränderung von Bewusstsein, Wahrnehmung und/oder Verhalten bzw. Motorik. Phänomenologisch epileptischen Anfällen oft sehr ähnlich, am häufigsten generalisierten tonisch-klonischen oder komplex-partiellen Anfällen. Interindividuell stark variable Symptomatik, neben Anfällen mit stuporöser Symptomatik („Dämmerattacken“) kommen auch solche mit sehr heftigen motorischen Entäußerungen, z. B. ausfahrenden Schleuder- oder Strampelbewegungen bzw. rhythmischem Zittern der Extremitäten vor. Eher selten Anfälle mit Opisthotonushaltung des gesamten Körpers („► *arc de cercle*“).

Psychogene Anfälle werden den dissoziativen bzw. Konversionsstörungen zugerechnet, wobei ein Zusammenhang mit traumatisierenden Ereignissen oder unlösbaren bzw. unerträglichen Konflikten besteht. Sie treten bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen häufiger als im höheren Lebensalter auf. Eine Koinzidenz von Epilepsie und psychogenen Anfällen besteht nicht selten, insbesondere bei mental retardierten Patienten.

Diagnostik

Diagnostische, aber nicht beweisende Hinweise: Appellativer Charakter, Situationsgebundenheit, Auslösbarkeit und evtl. auch Unterbrechbarkeit durch suggestive Prozeduren (z. B. i. v.-Gabe von NaCl-Lösung), Intensitätswechsel der motorischen Symptome (durch Zu- oder Abwendung), erhaltene Lichtreaktion der Pupillen, fehlende Zyanose und in der Regel lange Anfallsdauer. Zungenbisse (häufig an der Spitze), Einnässen und Verletzungen sind erheblich seltener als bei epileptischen Anfällen. Die während des Anfalls häufig geschlos-

senen Augen werden bei Öffnungsversuchen zugekniffen. Kein Auftreten aus dem Schlaf. Im EEG während und nach dem Anfall übliche Grundaktivität, Beurteilbarkeit jedoch häufig durch Bewegungs- und Muskelartefakte erschwert (Video-EEG-Analyse oft sehr hilfreich).

Für einen epileptischen Anfall sprechen postiktal erhöhte Prolaktinwerte ($>700\text{--}1000\ \mu\text{U/ml}$), Vergleich zu einem zur gleichen Tageszeit entnommenen Basalwert unabdingbar; Sensitivität des Prolaktinanstiegs ist abhängig vom Anfallstyp (generalisierte tonisch-klonische Anfälle $>80\%$, komplex-partielle Anfälle 40–70%).

Therapie

Bislang keine kontrollierten Studien. Übliche Behandlungsmethoden umfassen psychotherapeutische Maßnahmen, Hypnose, Familientherapie und pharmakologische Behandlungsformen begleitender psychiatrischer Erkrankungen wie Angststörungen oder Depression.

Probleme in der Beurteilung des Erfolges einer psychodynamischen wie auch antiepileptischen Therapie können sich bei Patienten ergeben, die zusätzlich unter einer Epilepsie leiden.

Prognose

Trotz psychotherapeutischer Maßnahmen sind psychogene Anfälle häufig schwer behandelbar. Prognostisch ungünstig sind insbesondere längere Krankheitsdauer und mangelhafte Einbeziehung eines anfallsbegünstigenden psychosozialen Umfeldes.

Anfall, psychomotorischer

Definition

Veralteter Ausdruck für ► **komplex-fokalen Anfall**. Zusammengesetzter Begriff, der die Bewusstseinsstrübung bzw. das „Psychosyndrom“ und die motorischen Symptomatik (insbesondere Automatismen) zum Ausdruck bringen soll. Sollte aber nicht als Synonym für komplex-partielle Anfälle verwendet werden, da diese auch ohne motorische Symptomatik ablaufen können, andererseits Automatismen oder andere motorische Phänomene auch bei ► **Absencen** vorkommen können.

Anfall, tonischer

Definition

Epileptischer Anfall mit plötzlich beginnender oder langsam an Intensität zunehmender und dann über Sekunden bis Minuten anhaltender tonischer Kontraktion einzelner Muskelgruppen, Extremitäten oder der Muskulatur des gesamten Körpers. Als Minimalform kann eine tonische Bulbusdeviation nach oben auftreten. Unterschieden werden fokale (► **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**) von generalisierten tonischen Anfällen (► **Anfall, generalisierter**).

Generalisierte tonische Anfälle werden folgendermaßen eingeteilt:

1. Tonisch-axiale Anfälle betreffen die Stamm-, Nacken- und Gesichtsmuskulatur und werden häufig durch eine Phonation („Stöhnen“) eingeleitet.
2. Axorhizomelische tonische Anfälle beziehen die Schultergürtel-, seltener auch Beckengürtelmuskulatur mit ein.
3. Bei globalen tonischen Anfällen ist die gesamte Körpermuskulatur involviert. Tonische Anfälle sind häufig von vegetativen Phänomenen wie Speichelfluss, Gesichtsblassheit oder Tachykardie begleitet, Bewusstseinsstörungen sind bei generalisierten tonischen Anfällen die Regel. Tonische Anfälle werden häufig im Schlaf aktiviert und neigen zu serienhafter Häufung. Die fokale Genese tonischer Anfälle fällt u. U. nur durch eine Seitenbetonung der motorischen Symptomatik auf.

Das aktuelle EEG zeigt bei generalisierten tonischen Anfällen entweder eine Abflachung mit Desynchronisation, eine schnelle rhythmische Spike-Aktivität (15–25/s) oder eine rekrutierende 10/s-Aktivität, seltener auch eine Slow-Spike-Wave-Aktivität (1,5–2,5/s).

Einleitung

Generalisierte tonische Anfälle sind obligater Bestandteil des ► **Lennox-Gastaut-Syndroms**, fokale tonische Anfälle treten insbesondere bei extratemporalen (v. a. frontalen Epilepsien, ► **Epilepsie, Frontallappenepilepsie**) auf dem Boden einer diffusen Hirnschädigung auf.

Differenzialdiagnose

Von (myo-)klonischen unterscheiden sich tonische Anfälle durch länger anhaltende Muskel-

kontraktionen. Bei komatösen Patienten könne evtl. Streckkrämpfe zu differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten führen.

Therapie

► **Lennox-Gastaut-Syndrom**, ► **Epilepsie, fokale**

unwirksam/obsolet

Nicht selten werden tonische Anfälle durch Benzodiazepingabe (z. B. in der Statusbehandlung) aktiviert.

Prognose

► **Lennox-Gastaut-Syndrom**, ► **Epilepsie, fokale**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Lennox-Gastaut-Syndrom**, ► **Epilepsie, fokale**

Anfall, Versivianfall

Synonyme

Adversivianfall

Definition

Oberbegriff für fokale epileptische Anfälle (► **Anfall, fokaler**), die mit tonischen, „forcierten“ Wendebewegungen von Augen, Kopf, Rumpf und /oder Extremitäten einhergehen. Bei Versivianfällen, die ihren Ursprung im frontalen neokortikalen Versivfeld (Area 6 α β und 8 α β) haben, ist die Wenderichtung kontralateral zum epileptogenen Fokus; das Bewusstsein ist zumindest initial erhalten.

Anfälle mit Ursprung in der supplementär-motorischen Region (Area 6 β) haben ein charakteristisches komplexes Bewegungsmuster. Neben einer Versivbewegung des Kopfes und/oder Rumpfes kommt es zu einer tonischen Hebung, Beugung und Abduktion in der Regel des kontralateralen Armes, sodass der Patient sozusagen in seine Hand blickt; der andere Arm ist häufig durchgestreckt. Derartige Anfälle werden auch als „Haltungs-“ bzw. Posturalanfälle“ bezeichnet, die Körperhaltung als „Fechterstellung“ bzw. „MSE-Schablone“ (motor secondary evolvment).

Den Versivianfall einleitende auditive, vestibuläre oder visuelle Auren weisen auf einen An-

fallsursprung in den entsprechenden Rindenfeldern mit Propagation der epileptischen Erregung hin.

Als Teilsymptom bei einer Reihe anderer epileptischer Anfallsformen, insbesondere komplex-fokalen Anfällen, sind Versivbewegungen ein lateralisiertes Phänomen, das auf die kontralaterale Hemisphäre hinweist.

Einleitung

Reine Versivfälle werden bei Frontallappenepilepsien (► **Epilepsie, Frontallappenepilepsie**) beobachtet.

Differenzialdiagnose

Abgegrenzt werden müssen Seitwärtsbewegungen von Augen, Kopf und/oder Rumpf, die nicht forciert sind, insbesondere haben sie keinen lateralisierenden Wert.

Therapie

► **Epilepsie, fokale**

Prognose

► **Epilepsie, fokale**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Epilepsie, fokale**

Anfall, vertiginöser

Synonyme

Einfach-fokaler Anfall mit vertiginöser Symptomatik, vestibulärer Anfall, vertiginöse Aura, Vertigo epileptica

Definition

Einfach-fokale Anfälle (► **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**) mit vertiginöser Symptomatik werden von Patienten als Benommenheitsgefühl, Dreh- bzw. Schwankschwindel, Fallen im Raum oder im Sinne eines räumlichen Orientierungsverlustes beschrieben. Sie können isoliert oder als Aura vor ► **komplex-fokalen** bzw. sekundär ► **generalisierten tonisch-klonischen Anfällen** auftreten.

Einleitung

Einfach-fokale Anfälle mit vertiginösen Symptomen treten im Rahmen ► **fokaler Epilepsien** auf, Entstehungsort ist in der Regel die tempo-

roparietale Region, insbesondere die obere Temporalwindung und der kaudale Anteil des Parietallappens.

Differenzialdiagnose

Abgegrenzt werden müssen Schwindelattacken anderer Ätiologie, insbesondere bei akuten peripher- bzw. zentral-vestibulären, zerebellären oder kardiovaskulären Erkrankungen, außerdem phobischer Schwankschwindel, sowie Benommenheits- bzw. Schwindelzustände bei Überdosierung mit ► **Antiepileptika** oder anderen zentral wirksamen Pharmaka.

Therapie

► **Epilepsie, fokale**

Prognose

► **Epilepsie, fokale**

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► **Epilepsie, fokale**

Anfall, visueller

Synonyme

Einfach-fokaler Anfall mit visuellen Symptomen

Definition

Epileptischer Anfall mit visueller Wahrnehmung, wobei negative oder positive Phänomene auftreten können. Angegeben werden z. B. Skotome, Hemianopsien oder eine Amaurose (eine über Minuten bis Stunden persistierende Amaurose kann auch ein postiktuales Phänomen sein). Positive Symptome können in elementaren visuellen Halluzinationen wie (farbigen) Lichtblitzen oder Phosphenen bestehen, berichtet werden aber auch strukturierte Halluzinationen mit Personen oder Szenen. Auch Veränderungen der Größe (Makropsie, Mikropsie), der Entfernung oder Neigung im Raum bzw. der Form (Metamorphopsie) von gesehnen Objekten können fokale Anfallssymptome darstellen. Die visuellen Phänomene werden i. d. R. kontralateral zur Fokusseite wahrgenommen.

Einleitung

Einfach-fokale Anfälle mit visuellen Sympto-

men treten im Rahmen fokaler Epilepsien auf, in der Regel bei Okzipitalappenepilepsie bzw. Epilepsien im temporoparietookzipitalen Übergangsbereich.

Differenzialdiagnose

Visuelle Halluzinationen anderer Ursache, z. B. nach Schädigung der Sehbahn (Charles-Bonnet-S.) bzw. des visuellen Kortex oder im Rahmen von Psychosen bzw. anderen psychiatrischen Erkrankungen.

Therapie

► Epilepsie, fokale

Prognose

► Epilepsie, fokale

Diätetik/Lebensgewohnheiten

► Epilepsie, fokale

Angiokeratoma corporis diffusum

► Fabry-Erkrankung

Definition

Seltene, X-chromosomal-rezessiv vererbte Phosphatidspeicherkrankheit, bedingt durch einen Mangel an Ceramidtrihexosidase (α -Galactosidase A), mit Ablagerung von Di- und Trihexosylceramiden in Gefäßwänden, glatter Muskulatur, Haut, inneren Organen und Nervensystem.

Beginnt zumeist in der Kindheit, Überwiegen des männlichen Geschlechts. Typisch sind multiple hyperkeratotische Angiome an Haut und Schleimhäuten, geschlängelte Netzhautgefäße, Myokardinfarkte, Herzdilatation und Niereninsuffizienz. Im ZNS sind vor allem autonome Ganglienzellen des Zwischenhirns und Hirnstamms, Hypophyse und Hinterwurzelganglien betroffen. Außerdem Verlust dünn myelinisierter und unmyelinisierter Nervenfasern mit der Folge einer sensiblen Polyneuropathie mit sehr schmerzhaften Parästhesien der Extremitäten sowie einer Hypohidrose. Zerebrovaskuläre Ereignisse, insbesondere rezidivierende ► **Hirninfarkte**, nicht selten mit der Folge einer vaskulären Demenz. Dilatative Arteriopathie vor allem im vertebrobasilären Stromgebiet.

Selten zeigen auch heterozygote Genträgerinnen Symptome (z. B. Schwindel, Tinnitus, Blasenstörungen und Pyramidenbahnzeichen).

Diagnostik

Diagnosesicherung durch Nachweis des Enzymdefektes sowie Vermehrung von Di- und Trihexosylceramiden in Leukozyten oder von Mutationen des α -Galactosidase A-Gens (auch pränatal möglich).

Therapie

gesichert

Symptomatische Therapie der schmerzhaften Parästhesien mit ► **Carbamazepin** oder anderen Antiepileptika, bei nicht ausreichendem Effekt auch Opiate.

empirisch

Parenterale Applikation von α -Galactosidase A [1] bzw. Antagonisten der Glucosylceramide-Synthetase [2].

Prognose

Ohne Therapie letaler Ausgang häufig bereits in der dritten oder vierten Dekade durch Nierenversagen oder kardio- bzw. zerebrovaskuläre Ereignisse.

Literatur

- Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, Quirk JM, Zirzow GC, Borowski M, Loveday K, Anderson T, Gillespie F, Oliver KL, Jeffries NO, Doo E, Liang TJ, Kreps C, Gunter K, Frei K, Crutchfield K, Selden RF, Brady RO (2000). Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. Proc Natl Acad Sci USA 97:365–370.
- Abe A, Arend LJ, Lee L, Lingwood C, Brady RO, Shayman JA (2000). Glycosphingolipid depletion in fabry disease lymphoblasts with potent inhibitors of glucosylceramide synthase. Kidney Int 57: 446–454.

Angiom

► AVM

Angiomatose

Synonyme

Angiomatose Sturge-Weber, Sturge-Weber-Krabbe-Krankheit, enzephalofaziale Angiomatose

Definition

Wahrscheinlich autosomal-dominant vererbte Phakomatose mit kavernen ▶ **Angiomen** im Bereich der Meningen, der Haut und Naevus flammeus im Versorgungsbereich des ▶ **Nervus trigeminus**.

Einleitung

Von Geburt an liegen flächige Angiome im Gesicht, seltener an den Leptomeningen und kortikal vor. Neurologische Symptome finden sich bei reiner Lokalisation im Gesicht nicht. Die Naevi halten sich an das Versorgungsgebiet einer oder mehrerer Äste des N. trigeminus. Bei Aussparung des 1. Astes ist die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Beteiligung gering. Gyrale Verkalkungen und kortikale angiomatöse Veränderungen können Ursache von ▶ **fokalen Anfällen**, neurologischen Herdzeichen und geistiger Retardierung sein.

Diagnostik

Zerebrale Bildgebung (Röntgen Schädel, CCT, kraniales MRT, zerebrale Angiographie): Nachweis intrakranieller Verkalkungen, gelegentlich im MRT Nachweis erweiterter medullärer und subependymaler Venen, direkte Darstellung der venösen Fehlbildung mit konventioneller, CT- oder MR-Angiographie.

Therapie

Symptomatische Behandlung der ▶ **zerebralen Anfälle**, nicht selten wird aufgrund der therapeutischen Schwierigkeiten, die die ▶ **Krampfanfälle** bereiten, eine Hemisphärektomie bzw. Hemidekortikation durchgeführt.

Angiopathie

Synonyme

Vaskulopathie

Definition

Gefäßerkrankung

Grundlagen

Erkrankungen der Gefäße durch:

- Degeneration
- Ablagerungen (atherosklerotische Plaques, Amyloid, Lipohyalinose)
- Traumen
- Infektionen (z. B. luetische Vaskulopathie, ▶ **mykotische Aneurysmen**).

Angioplastie

Synonyme

Gefäßdilatation, Ballondilatation, PTA (perluminal transkutane Angioplastie)

Definition

Meist endoluminal durchgeführte Gefäßdilatation mittels Ballonkatheter, ggf. auch Schienung durch Stent.

Grundlagen

Angioplastie der hirnversorgenden Gefäße, meist Karotisangioplastie.

Indikationen:

- Mit Stent als alternative zur Operation (derzeit laufende Studien).
- Erhöhtes OP-Risiko bei instabiler Herz-Kreislaufsituation, Narkoseunverträglichkeit, operativ nicht erreichbaren Stenoselokalisationen (intrakranielle Lokalisation).
- Seltener Angioplastie anderer hirnversorgender Gefäße (A. vertebralis, A. basilaris, A. cerebri media).

Angst/Angststörung

Synonyme

▶ **Phobische Störung**, Panikstörung

Aniracetam

Wirkungen

Aniracetam wird zu den nootropen Substanzen gerechnet („cognition enhancer substance“). Aniracetam stimuliert metabotrope Glutamatrezeptoren und AMPA- (alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure)-emp-

findliche Rezeptoren, stimuliert damit den Calciumeinstrom an diesen Rezeptoren und erleichtert die cholinerge Transmission. An Glutamatrezeptoren setzt Aniracetam vor allem die Desensitisierung dieser Rezeptoren herab. Bei älteren Menschen erzeugt Aniracetam eine mäßige Verbesserung kognitiver Funktionen, wenn senile Demenzen vom Alzheimer-Typ vorliegen. In neuronalen Zellen hemmt Aniracetam außerdem N-Typ-Calcium-Kanäle. Bestimmte analgetische Einflüsse – aber nicht durch Morphin – werden durch Aniracetam eingeschränkt. Somit könnten Besserungen von Lernen und Gedächtnis durch Minderung hemmender GABA-B-Mechanismen erklärt werden. Zusätzlich hat Aniracetam Eigenschaften, die Bildung von Hydroxylradikalen zu blocken und damit Ischämieschäden zu mindern.

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 11,4% gering.

Elimination

Die Elimination erfolgt schnell, so dass nach 2 h die Maxima der Metaboliten vorliegen. Hauptmetabolit ist p-Methoxyhippursäure (p-Methoxy-N-benzoylglycin) neben Anisinsäure (p-Methoxybenzoesäure); daneben kommen als Metaboliten 2-Pyrrrolidon und N-Anisoyl-gamma-aminobuttersäure vor.

Anwendungsgebiete

Bei milden Demenzen und Demenzen vom Alzheimer-Typ. Eine Placebo-kontrollierte Studie zeigte signifikante Besserungen.

Dosierung und Art der Anwendung

1,5 g/d.

Unerwünschte Wirkungen

Aniracetam wird gut vertragen.

nicht nur Lichteinfall und Konvergenz einen Einfluss, sondern Lebensalter, Innendruck, Vigilanz, Stresssituationen und Refraktionsanomalien spielen auch eine Rolle. Eine Miosis können bewirken: Sedativa und Blutdruck senkende Mittel. Eine Mydriasis kann ausgelöst sein durch: Thymoleptika und Spasmolytika.

ANNA-1 (antineuronale nukleäre Antikörper Typ I)

Synonyme

Anti-Hu Typ II a

Definition

Gegen ein neuronenspezifisches DNA/RNA-Bindungsprotein (rekombinantes 43 kDa Protein HuD) gerichtete Autoantikörper.

Grundlagen

Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch (Färbung der Kerne aller neuronaler Zellen, geringer auch des Zytoplasmas) und mittels Immunoblot (38–40 kDa sowie rekombinantes 43 kDa Protein).

Die Autoantikörper kommen bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen vor, die vorwiegend mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen und nicht kleinzelligen Karzinomen der Lunge und der Prostata sowie Seminomen und Neuroblastomen assoziiert sind. Neurologische Symptome sind vor allem die limbische Enzephalitis, Hirnstammenzephalitis, subakute sensorische Neuropathie und die autonome Neuropathie.

Die pathogenetische Bedeutung der Antikörper ist nicht geklärt. Diskutiert werden direkte und indirekte Nervenzellschädigungen sowie Epiphänomene. ANNA-1 sind von klinisch praktischer Bedeutung als diagnostische Marker im Serum von Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen.

Anisokorie

Einleitung

Eine Anisokorie bis zu 1 mm findet sich bei 80% der Normalbevölkerung. Entscheidend ist die symmetrische direkte und indirekte Pupillenreaktion auf Licht sowie die Konvergenzreaktion. Auf die Größe der Pupille haben

Anosmie

Synonyme

► Geruchssinnstörung

Definition

Aufhebung des Geruchssinnes.

Einleitung

Eine Anosmie kann bei peripheren oder zentralen Schädigungen der Riechbahn auftreten. Ist die Anosmie nur einseitig, so wird sie subjektiv meist nicht bemerkt. In der Bevölkerung kommen physiologisch partielle Anosmien für bestimmte Geruchsqualitäten vor, z. B. Androsteron, Kampfer oder Schweiß.

Differenzialdiagnose

Zur Ätiologie einer Anosmie, ► **Geruchssinnstörung**. Die Anosmie tritt beim seltenen Estheseuroblastom, einem vom Riechepithel selbst ausgehenden Tumor, als Leitsymptom auf.

Therapie

► **Geruchssinnstörung**

Anosognosie**Definition**

Nichterkennen einer Krankheit bzw. von Funktionsausfällen.

Schädigungslokalisation: Meist rechts zerebral (vor allem frontaler und parietaler Kortex).

Ätiologie: Meist ischämisch bei Infarkten der A. cerebri media, auch traumatisch oder im Rahmen von ausgedehnten intrazerebralen Blutungen.

Einleitung

Unterteilung nach dem Inhalt der nicht wahrgenommenen Störung:

- Anosognosie: s.o.
- Anosodiaphorie: Nichterkennen von Krankheitsfolgen im Alltagsleben trotz des Bewusstseins über die einzelnen Funktionsausfälle.

Beispiel: Patient glaubt trotz akzeptierter Hemiplegie und Hemianopsie nach links, er könne Autofahren, man müsse ihm nur hineinhelpfen.

Differenzialdiagnose

Fehleinschätzung von Krankheitsfolgen im Rahmen von Verwirrtheit, emotionalen Störungen (z. B. manisches Syndrom).

Therapie

Wiederholte Aufklärung, Veranschaulichung von Funktionsausfällen unter stützender Psychotherapie, ggf. Konfrontation mit Krankheitsfolgen in der Alltagssituation.

Nachsorge

Einbeziehung des sozialen Umfeldes.

Prognose

Meist im Verlauf von Wochen deutliche Rückbildung. Bei ausgeprägter Symptomatik Verlauf meist über das Zwischenstadium der Anosodiaphorie.

Anterokollis**Synonyme**

Zervikale Dystonie

Definition

Sonderform oder dominierende Bewegungskomponente bei zervikaler Dystonie mit tonischen oder phasischen Spasmen der Halsmuskulatur, die zu einer Kopfbeugung führen.

► **Dystonie**, ► **zervikale**; ► **Torticollis spasmodicus**; ► **Retrokollis**; ► **Laterokollis**.

Einleitung

Anterokollis-Patienten können durch die Kopfbeugung aufgrund von Schluckstörungen und Blickbehinderung beim Gehen besonders behindert sein. Reiner Anterokollis ist extrem selten.

Differenzialdiagnose

Raumforderungen im pharyngealen und retropharyngealen Raum, spinale Prozesse, muskuloskeletale Veränderungen.

Anticholinerges Syndrom, zentrales**Synonyme**

Zentrales Anticholinergensyndrom, ZAS

Definition

In der Anästhesie bzw. Intensivmedizin gebräuchlicher unpräziser Begriff, der ein durch

Medikamente mit anticholinergischer Wirkung ausgelöstes Syndrom bezeichnet, dass durch unterschiedliche Bewusstseins-, Bewegungsstörungen und psychiatrische Verhaltensauffälligkeiten gekennzeichnet ist.

Einleitung

Im Rahmen des sogenannten zentralen Anticholinergensyndrom (ZAS) werden in der Anästhesie bei Ausschleichen der Sedierung von beatmeten Patienten und nach Intoxikation mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva akute choreoathetische und dystone Bewegungsstörungen, Myoklonien sowie unterschiedliche Bewusstseins-, und psychiatrische Verhaltensauffälligkeiten gemeint. Fast alle zentral wirkenden Pharmaka aus der Anästhesie können mit dem „ZAS“ in Zusammenhang gebracht werden.

„Protrahiertes Erwachen“ wird gelegentlich unter der Rubrik „ZAS“ eingeordnet und versuchsweise mit Physostigmin i. v. anbehandelt.

Differenzialdiagnose

Metabolische, toxische, medikamentöse und sonstige exogen induzierte oder endogene Bewusstseins-, Bewegungsstörungen und psychiatrischen Verhaltensauffälligkeiten.

Therapie

empirisch

In der Anästhesie und Intensivmedizin wird Physostigmin i. v. eingesetzt.

Anticholinergika

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Vergleiche Tab. 1.

Wirkungen

► Biperiden

Pharmakologische Daten

Blockade zentraler und peripherer Muskarin-Rezeptoren.

Vergleiche Tab. 2.

Anwendungsgebiete

Zugelassen für Parkinson-Syndrome, insbesondere bei Rigor und Tremor, auch für medika-

mentös bedingten Parkinson und „sonstige extrapyramidale Symptome“.

Die Injektionslösung von Biperiden ist auch für Nikotinvergiftung, Vergiftung durch organische Phosphorverbindungen zugelassen. Intravenöse Verabreichung von Biperiden Mittel der Wahl bei akuten dystonen Reaktionen (Frühdyskinesien), Anticholinergika werden aufgrund ihres ungünstigen Verhältnisses zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen selbst bei Tremordominanz immer weniger eingesetzt.

Dosierung/Anwendung

Vergleiche Tab. 1.

Unerwünschte Wirkungen

Wärmestau, Hautrötung, Unruhe, Halluzinationen, Akkommodationsstörungen, Glaukomauslösung, Mundtrockenheit, Tachykardie, Miktionsbeschwerden bis zum Harnverhalt, Obstipation, Mydriasis mit Photophobie, Magenbeschwerden, Übelkeit, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Erregung, Schlafstörungen, Angst, Kopfschmerzen, Euphorie, Verwirrtheit, Delir, gelegentlich Gedächtnisstörungen.

Sehr selten Bradykardie. Vereinzelt Dyskinesien, Ataxie, Muskelzuckungen, Sprechstörungen. Vereinzelt Missbrauch und Abhängigkeitsentwicklung, bei parenteraler Applikation Blutdrucksenkung.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Demenz, Engwinkelglaukom, Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megakolon, akutes Lungenödem, Schwangerschaft, Stillzeit. Abruptes Absetzen kann ein Delir hervorrufen (daher Dosisreduktion langsam über Wochen!). Bei Behandlungsbeginn: EKG, Leber- und Nierenwerte.

Wechselwirkungen

- Amantadin, Chinidin, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Neuroleptika: Verstärkung der anticholinergen Wirkung.
- Dopaminantagonisten: Gegenseitige Abschwächung der Wirkung auf die Magen-Darm-Motilität.

Bewertung

Ursprünglich als Medikamente für den Parkinson-Tremor gepriesen. Die Evidenz im Ver-

Anticholinergika. Tab. 1: Anticholinergika: Zubereitungen und gebräuchliche Fertigarzneimittel

Anticholinergika	Initiale Dosierung	Mittlere Tagesdosis
Biperidin (Akineton [®] Tabletten, retard, Ampullen; biperiden 2 von ct, Biperiden-neuraxpharm [®] , Biperiden-ratiopharm [®] , Biperiden-TEVA [®] , Norakin [®] N)	3×1,25 mg. Einschleichende Einstellung mit 2 mg/die; individuelle Erhaltungsdosis zwischen 6 mg und 12 mg/die (oral). Bei parenteraler Gabe zur Beseitigung medikamentös bedingter extrapyramidaler Symptome 2,5–5 mg i. m. oder langsam i. v.; Kinder bis zu 1 Jahr 1 mg, bis zu 6 Jahren 2 mg, bis zu 10 Jahren, 3 mg; bei Bedarf gleiche Dosis nach 30 min. wiederholen	6–12 mg
Trihexyphenidyl (Artane [®] , Parkopan [®])	3×1 mg	6–15 mg
Metixen-HCl (Metixen Berlin-Chemie, Tremarit [®])	3×1 mg	7,5–30 mg
Bornaprin-HCl (Sormodren [®])	3×1 mg	6–12 mg
Procyclidin-HCl (Osnervan [®])	3×1,25 mg	5–20 mg

Anticholinergika. Tab. 2: Halbwertszeiten von Anticholinergika

Biperidin	18–24 h
Trihexyphenidyl	13 h
Metixen	14 h
Bornaprin	5,2 h
Procyclidin	12 h

gleich zu Dopaminergika hierfür ist dürftig. In Kombination mit Dopaminergika eventuell verbesserte Tremor- und Rigor-Kontrolle. Aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils und langfristig kognitiver Nebenwirkungen nur noch sehr eingeschränkter Stellenwert in der Parkinsontherapie.

Antiepileptika

Synonyme

► **Antikonvulsiva** (Antikonvulsiva sind akut anfallshemmende Medikamente, von einer antiepileptogenen Wirkung im eigentlichen Sinne kann erst bei einem zusätzlichen Langzeiteffekt auf die Epileptogenese ausgegangen werden).

Zubereitungen

► Carbamazepin, ► Ethosuximid, ► Gabapentin, ► Lamotrigin, Methsuximid, ► Oxcarbazepin, ► Primidon, ► Tiagabin, ► Topiramaten und ► Vigabatrin nur als oral verabreichbare Form (Tabletten/Dragees/Kapseln) verfügbar, hingegen sind die meisten Benzodiazepine (z. B. ► Clonazepam, ► Diazepam, ► Lorazepam), ► Phenobarbital, ► Phenytoin und ► Valproinsäure auch parenteral applizierbar.

Antiepileptika im Alter

Grundlagen

Probleme bei der Langzeitbehandlung von Altersepilepsien ergeben sich einerseits durch physiologische Veränderungen (z. B. des renalen Blutflusses, der Leberfunktion und der Verteilungsvolumina) und Begleiterkrankungen, andererseits durch Interaktionen der ► **Antiepileptika** mit häufig erforderlichen anderen Medikamenten. Enzyminduzierende Substanzen (► Carbamazepin, ► Phenytoin, ► Phenobarbital, ► Primidon) führen zu beschleunigtem Metabolismus anderer Pharmaka, was z. B. bei oralen Antikoagulantien (Phenprocoumon) oder Digitalispräparaten zu berücksichtigen ist. Andere wichtige Interaktionen bestehen u. a. mit Antazida, Antibiotika, Antidepressiva,

Antirheumatika, Kalziumantagonisten und anderen Kardiaka sowie Theophyllin. Zu den umfangreichen Einzelheiten s. Darstellung in der Fachliteratur [1,2].

Für die Standardantiepileptika Carbamazepin, ▶ **Valproinsäure**, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon liegen in der Behandlung der Alters-epilepsien die meisten Erfahrungen vor, dennoch werden sie mittlerweile aufgrund komplexer Pharmakokinetik, hohen Interaktionspotentials und höherer Nebenwirkungsempfindlichkeit älterer Patienten als nicht ideal erachtet. Neuere Substanzen wie ▶ **Gabapentin**, ▶ **Lamotrigin** oder ▶ **Oxcarbazepin** haben bei dieser Patientenpopulation u. a. wegen zumeist besserer Verträglichkeit und geringerer bzw. fehlender Enzyminduktion Vorteile. Für andere neue Antiepileptika wie ▶ **Tiagabin** und ▶ **Topiramamat** liegen noch zu wenige Daten hinsichtlich Effektivität und Sicherheit bei älteren Patienten vor. Bei eingeschränkter Nierenfunktion bei älteren Patienten ist bei einigen neuen Antiepileptika eine Dosisreduktion erforderlich. (insbesondere bei Gabapentin, Topiramamat, Vigabatrin).

Literatur

1. Krämer, G (1999). Epilepsien im höheren Lebensalter. Thieme, Stuttgart, New York.
2. Stefan H (1999). Epilepsien: Diagnose und Behandlung. Thieme, Stuttgart, New York.

Antigangliosid-Antikörper

Synonyme

Anti-Sphingoglykolipid-Antikörper, Anti-GD, -GM-, GQ- und GT-Antikörper

Definition

Gegen Ganglioside gerichtete Autoantikörper.

Grundlagen

Ganglioside sind saure Glykolipide, die aus Ceramid (=Sphingosin und einer Fettsäure [Stearin- oder Lignocerinsäure] und einem Oligosaccharid [Glukose oder Galaktose] bzw. Aminozucker [N-Azetylglukosamin oder -galaktosamin] und Sialinsäure [N-Azetylneuraminsäure]) bestehen. Sie kommen besonders reichlich im Myelin und in Oligodendrozyten vor. Antikörper gegen Ganglioside werden allerdings vorwiegend bei peripheren demyelin-

sierenden Erkrankungen, insbesondere dem Guillain-Barré-Strohl- und Miller-Fisher-Syndrom, aber auch bei axonalen sensomotorischen Neuropathien und amyotropher Lateralsklerose gefunden. Ihr Nachweis ist schwierig und gelingt am besten mit dem ELISA. Die pathogenetische Bedeutung ist unklar.

Antigen

Definition

Substanz, die eine zelluläre und/oder humorale Immunantwort auslöst (komplettes Antigen) und mit deren Produkten (T-Lymphozyten/Antikörper) spezifisch reagiert.

Grundlagen

Komplette Antigene (Immunogene) stimulieren die Immunantwort, während inkomplette Antigene (Haptene) nur an T-Lymphozyten-Rezeptoren oder Antikörper binden. Die Bindungsstelle wird als Antigendeterminante oder Epitop bezeichnet.

Haptene, z. B. Nukleinsäuren, können durch kovalente Bindung an Träger (Carrier), in der Regel Proteine, immunogen werden. Nach ihrer Herkunft unterscheidet man autogene/autologe (eigener Organismus), syngene/isologe (eigene Spezies, genetisch identische Individuen), allogene/homologe (eigene Spezies, genetisch verschiedene Individuen) und xenogene/heterologe (fremde Spezies) Antigene, nach der Beteiligung von T-Lymphozyten an der Immunantwort, thymusabhängige (thymus-dependent, TD) Antigene, überwiegend Proteine, und thymusunabhängige (thymus-independent, TI) Antigene. TI-Antigene werden in zwei Klassen unterteilt: TI-1 umfassen Proteine mit repetitiven Sequenzen und Lipopolysaccharide, TI-2 Polysaccharide, Glykolipide und Nukleinsäuren. Sie induzieren kein immunologisches Gedächtnis.

Ob eine normale Immunantwort (Immunogen), eine überschießende Immunantwort (Allergen) oder Immuntoleranz (Tolerogen) ausgelöst wird, hängt sowohl von der Struktur des Antigens als auch von der genetischen Disposition des Organismus ab. Allergene bestehen häufig aus Hapten-Carrier-Konjugaten.

Antikoagulation

Synonyme

Gerinnungshemmung. Im klinischen Gebrauch Hemmung der plasmatischen Gerinnung ohne Einschluss der Thrombozytenaggregationshemmung.

Zubereitungen

Parenteral: Heparin, Heparinoide, Hirudoid.
 Enteral: ► Cumarine.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Unfraktioniertes Heparin (z. B. Calciparin[®], Li-
 quem[®]).
 Niedermolekulare ► Heparin/Heparinoide
 (z. B. Fraxiparin[®], Innohep[®]).
 ► Cumarine (z. B. Marcumar[®]).

Wirkungen

- Heparine: Hemmung des intrinsischen Gerinnungssystems durch Aktivierungshemmung von Antithrombin III.
- Cumarine: Hemmung des extrinsischen Gerinnungssystems über Hemmung der Vitamin K-abhängigen Synthese der Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX, X und Protein C und S).

Pharmakologische Daten

► Heparin/Heparinoide, ► Cumarine

Anwendungsgebiete

Therapie/Prophylaxe von thrombotischen/thrombembolischen Ereignissen, v. a. kardialen Embolien.

Dosierung/Anwendung

► Heparin/Heparinoide, ► Cumarine

Unerwünschte Wirkungen

- Allgemein: Blutungen.
- Speziell: ► Heparin/Heparinoide, ► Cumarine.

Antikonvulsiva

► Antiepileptika

Antikörper

Synonyme

Immunglobuline, ► Autoantikörper

Antikörper. Tab. 1: Immunglobulin-Isotypen

Isotyp	MW (kDa)	Form	Serum (g/l)	HWZ (d)	Komplement-Aktivierung	Plazentarer Transport
IgA 1	160	Mono/Dimer	3	7	alternativ	nein
IgA 2	160	Mono/Dimer	0,5	7	alternativ	nein
IgD	180	Monomer	0,3	3	alternativ	nein
IgE	190	Monomer	0,0001	3	-	nein
IgG1	150	Monomer	10	21	stark klassisch, alternativ	ja
IgG2	150	Monomer	5	21	klassisch, alternativ	ja
IgG3	170	Monomer	1	7	stark klassisch, alternativ	ja
IgG4	150	Monomer	0,5	21	alternativ	ja
IgM	900	Pentamer	2	5	klassisch	nein

(MW = Molekulargewicht; kDa = Kilodalton; HWZ = Halbwertszeit)

Definition

Glykoproteine, die nach Antigenstimulation von B-Lymphozyten und Plasmazellen gebildet und sezerniert werden und mit dem Antigen spezifisch reagieren.

Grundlagen

Antikörper sind nach einem einheitlichen Bauplan aus jeweils zwei langen und zwei kurzen, durch Disulfidbrücken verbundene Proteinketten aufgebaut. Sie kommen je nach Isotyp als Mono- bis Pentamere vor. Beim Menschen gibt es 5 Isotypen.

Die jeweils zwei Antigenbindungsstellen pro Monomer werden auch als combining site (Paratop) bezeichnet. Papainverdauung führt zu zwei Fab-Fragmenten (fragments of antigen binding) und einem Fc-Fragment (fragment crystalline), Pepsinverdauung zu einem F(ab)₂-Fragment und Fc-Peptidbruchstücken. Während das F(ab)₂-Fragment nur der Antigenbindung und -vernetzung (Präzipitation löslicher und Agglutination partikulärer Antigene) dient, erfüllt das Fc-Fragment mehrere Funktionen, wie Komplementbindung, Fixierung an Phagozyten und andere Zellen, die Fc-Rezeptoren besitzen, und Plazentapassage. Im Fc-Fragment sind auch die Kohlenhydratanteile sowie der Hauptteil der (Sub-)klassen- und Alloantigenspezifischen Determinanten lokalisiert.

Weitere Klassifizierungen der Antikörper können nach ihrer Herkunft (z. B. Autoantikörper, Alloantikörper), ihrer Spezifität (z. B. neuronale und Anti-Lymphozyten-Antikörper), ihrer Lokalisierung (sessil, zytophil oder zirkulierend) und ihrer Wirkung (z. B. opsonierend, zytotoxisch, blockierend) vorgenommen werden. Inkomplette („konglutinierende“) Antikörper bedürfen zum Nachweis in der Agglutinationsreaktion der Zugabe von Supplementen („Konglutinine“), wie Dextran, Albumin oder inaktivierte Tierseren.

Antiphospholipid-Antikörper

Synonyme

Anti-Cardiolipin-Antikörper

Definition

Gegen Phospholipide, insbesondere Cardiolipin, gerichtete zirkulierende Antikörper.

Grundlagen

Klinische Relevanz besitzen vor allem Anti-phospholipid-Antikörper vom IgG-Typ mit Kreuzreaktivität zu DNA für das zirkulierende Lupus-Antikoagulans-Syndrom (circulating lupus anticoagulant syndrome, CLAS). Anti-phospholipid-Antikörper sind verantwortlich für Thrombembolien beim Lupus erythematoses, die zu Abort, Myokardinfarkt, pulmonaler Hypertension und renalen und zerebralen Infarkten führen können. Neurologische Manifestationen sind vor allem Myelopathien, transiente ischämische Attacken, Chorea und Epilepsie.

Antithrombin III (AT III)

Definition

In der Leber synthetisierter Inhibitor des Gerinnungssystems.

Grundlagen

Komplexbildner mit mehreren Gerinnungsfaktoren. Physiologisch Bildung eines Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT) mit dadurch bedingter Verhinderung einer überschießenden Thrombinaktivierung.

Bei AT III-Mangel resultiert eine Thrombophilie:

- Angeboren: autosomal-dominant.
- Erworben:
 - Synthesestörung (bei Leberkrankungen).
 - Erhöhter Verbrauch (disseminierte intravasale Gerinnung).
 - Erhöhter Verlust (Niere: nephrotisches Syndrom; Darm: Enteropathie).

Antithrombotische Therapie

Synonyme

Therapeutische Gerinnungshemmung

Zubereitungen

Parenteral: Heparin, Heparinoide, Hirudin, GPIIb/IIIa-Antagonisten, ASS. Applikations-

form: Intravenös, bei Heparin(oiden) auch subkutan.

Enteral: Cumarine, Thrombozytenaggregationshemmer.

Gebräuchliche Wirkstoffe: ASS, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol, Abciximab, Coumadin, Heparin.

Wirkungen

1. ▶ **Thrombozytenaggregationshemmer**
2. Hemmung des intrinsischen Gerinnungssystems (Heparin/oide)
3. Hemmung des extrinsischen Gerinnungssystems (Cumarinderivate).

Pharmakologische Daten

Siehe Einzelsubstanzen.

Anwendungsgebiete

▶ Antikoagulation, ▶ Thrombozytenaggregationshemmer

Dosierung/Anwendung

Siehe Einzelsubstanzen.

Unerwünschte Wirkungen

Allgemein erhöhte Blutungsgefährdung, siehe auch Einzelsubstanzen.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Siehe Einzelsubstanzen.

Wechselwirkungen

Siehe Einzelsubstanzen.

Anton-Syndrom

Definition

▶ **Anosognosie** für Rindenblindheit.

Ätiologie: Meist bei Basilariskopfembolie („top of basilar artery“) mit beidseitiger Infarzierung des A. cerebri posterior Versorgungsgebietes.

Prognose

Die Anosognosie verschwindet in der Regel innerhalb weniger Stunden bis Tage.

Antrieb, Sprachantrieb

Definition

- Antrieb allgemein: Impuls- und Motivationsniveau in Willensbildung, Trieben und Psychomotorik.
- Sprachantrieb: Motivation für spontane Sprachäußerungen.

Aortaplaques

Synonyme

Atherosklerose der Aorta

Definition

Atherome in der Aortenwand. Differenzialdiagnostisch relevante Emboliequelle.

Therapie/Prophylaxe

Statine sind wirksamer als Plättchenhemmer oder Antikoagulazien [1].

Literatur

1. Tunick PA et al. (2002) Am J Cardiol 90:1320–25.

Aortendissektion

Synonyme

Dissektion der Aorta

Definition

Gefäßwandinblutungen oder -einrisse im Bereich der Aorta, häufig im Bereich der Aorta ascendens. Teilweise Miteinbeziehung der Koronarabgänge und der Abgänge des Aortenbogens mit Fortsetzung der Dissektion in deren Verlauf (z. B. bis zur Karotisbifurkation).

Einleitung

Pathogenese:

- Traumatisch durch Thoraxtrauma.
- Im Rahmen einer hypertensiven Krise.
- Bei prädisponierender Grunderkrankung (z. B. Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom).

Klinik:

Typisches Symptom ist der stechende Thoraxschmerz.

Komplikationen der Aortendissektion:

- Gefäßwandrupturen (insbesondere bei sub-adventitialen Dissektionen).
- Gefäßverschlüsse und Thrombenbildung an der verletzten Gefäßwand. Risiko der spinalen Ischämie ► **Spinalis-anterior-Syndrom**.

Diagnostik

Röntgen-Thorax: Meist dilatierte Aorta.

Transösophageale Echokardiographie: Stenose, Intimasegel, zweites Lumen.

Thorax-CT: Gefäßwandhämatom, zweites Lumen, Stenose.

Therapie

empirisch

Operative Therapie über thoraxchirurgischen Zugang.

unwirksam/obsolet

Antikoagulation!! Im Gegensatz zur Dissektion extrakranieller hirnversorgender Arterien wegen erhöhter Rupturgefahr.

Nachsorge

Sonographische Kontrollen.

Prognose

Bei komplikationsfreiem Verlauf günstig mit Restitutio ad integrum, sonst abhängig von der Grunderkrankung.

Apallisches Syndrom

Synonyme

Dezerebrationssyndrom, chronisch vegetativer Zustand, Kretschmer-Syndrom, Mittelhirnsyndrom

Definition

Sonderform des Komats infolge Funktionsausfall durch Anoxie der Großhirnrinde nach Mittelhirnläsionen, z. B. bei Schockzuständen, Intoxikationen, schweren Enzephalitiden, Schädel-Hirn-Traumata oder nach Reanimation.

Einleitung

Klinisch äußert sich dies in einer tiefen Bewusstseinsstörung, z. B. als koma- oder schlaf-

ähnlicher Zustand mit offenen Augen (► **Coma vigile**), bei dem der Patient scheinbar wach ist mit erhaltenen vegetativen Funktionen, jedoch keine spontanen oder sinnvollen Reaktionen auf äußere Reize zeigt, mit konjugierten Blickbewegungen oder Blickfixierung, pathologischen Reflexen, Pyramidenbahnzeichen, Rigor und eventuell Streckkrämpfen, die Arme befinden sich dabei in Beuge-, die Beine in Streckstellung. Zum Teil entwickelt sich ein Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Pupillenreaktion ist intakt, das EEG ist allgemeinverändert, kann aber auch ein α -Band zeigen (α -Koma). Es kommt infolge Überwiegen des Sympathikus zu einem Hypermetabolismus und infolgedessen bei längerer Dauer zu einem ► **Marasmus**. Eventuell treten Störungen der Atmung, Temperaturregulations- und Kreislaufstörungen hinzu.

Differenzialdiagnose

- ► **Locked-in-Syndrom**: Hier kommt es durch eine ausgeprägte Schädigung oberhalb des Hirnstamms zu einer Tetraparalyse und einem weitgehenden Ausfall der Hirnnerven. Der Patient bleibt jedoch bewusstseinsklar.
- **Akinetischer Mutismus**: Der Patient spricht und bewegt sich auf Aufforderung nicht, wirkt wie der Apalliker wach und zeigt orale Automatismen. Ursache: Hypoxie des Mittelhirns, z. B. nach Basilarisverschluss.

Therapie

gesichert

Intensivmedizinische Überwachung, evtl. Beatmung und Therapie eines Hirnödems, Behandlung von Infektionen und krankengymnastische Behandlung.

Nachsorge

Abhängig von der Entwicklung, dem Grad der Remission und den bleibenden Schäden: Logopädische und krankengymnastische Verfahren.

Prognose

Meist letaler Ausgang infolge Komplikationen (v. a. Infektionen der Atemwege) oder Remission mit meist bleibenden Schäden. Ein traumatisches apallisches Syndrom kann noch nach Monaten erfreulich rückbildungsfähig sein. Die Prognose verschlechtert sich mit zunehmender Dauer des Zustandes.

APC-Resistenz

Definition

Angeborene Thrombophilie mit Resistenz des Faktors Va gegenüber der proteolytischen Inaktivierung durch aktiviertes Protein C. In mehr als 95% der Fälle Folge einer Punktmutation des Faktor-V-Moleküls (Faktor-V-Leiden-Mutation).

Einleitung

Die APC-Resistenz ist insbesondere als Risikofaktor für venöse Thrombosen und Thromboembolien bzw. paradoxe Embolien bei kardialem Rechts-Links-Shunt anzusehen. Die Wertigkeit für arterielle Thrombosen wird kontrovers diskutiert.

Diagnostik

Funktionelle Testung der APC-Resistenz und ggf. genetische Untersuchung auf Faktor-V-Mutation.

Therapie gesichert

Verschiedene Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe.

Bei rezidivierenden thrombotischen Ereignissen längerfristige, ggf. lebenslange Antikoagulation durch Cumarine nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung.

empirisch

Bei paradoxen Embolien: evtl. Schirmchenverschluss des offenen ▶ **Foramen ovale**.

Aphasie

Synonyme

▶ **Sprachstörung**, Aphasia

Definition

Sprachstörung durch Beeinträchtigung der verschiedenen Komponenten des Sprachsystems (Wortfindung, Phonologie, Syntax und Semantik) ohne Störung der Artikulation und Phonetik.

Ätiologie: Läsionen der „sprachdominanten“ Hemisphäre.

Einleitung

Vier Standardsyndrome:

- **Globale Aphasie:**
Massive Beeinträchtigung der sprachexpressiven und sprachrezeptiven Anteile mit erheblicher Sprachanstrengung bis hin zu fehlender Sprachproduktion. Massive Sprachautomatismen und -stereotypien.
- **Broca-Aphasie:**
Stark verminderte Sprachproduktion mit Sprachanstrengung, Agrammatismen, gestörter Prosodie, v. a. phonematischen Paraphasien und meist nur mäßig gestörtem Sprachverständnis.
- **Wernicke-Aphasie:**
Bei gut erhaltenem oder gesteigertem Redefluss häufige semantische und phonematische Paraphasien bis hin zum Wortsalat bei meist erheblicher Störung des Sprachverständnisses.
- **Amnestische Aphasie:**
Wortfindungsstörungen bei sonst wenig beeinträchtigten Sprachfunktionen.

Sonderformen:

- **Leitungsaphasie:**
Kardinalsymptom: unverhältnismäßig starke Störung des Nachsprechens im Vergleich zu den anderen sprachlichen Leistungen.
- **Transkortikale Aphasien:**
Kardinalsymptom: herausragend gut erhaltenes Nachsprechen bei erheblicher Beeinträchtigung der inhaltlichen Verarbeitung und spontanen Sprachproduktion.

Differenzialdiagnose

- **Dysarthrien** mit Störung der Sprechmotorik, Stimmgebung, Sprechmelodie und des Sprechrhythmus.
- **Verwirrtheit** gegenüber Wernicke-Aphasie.
- **Sprechapraxie** als Störung der Initiierung und Koordination von Sprechbewegungen bei intakten Artikulationsorganen.
- **Antriebsstörungen** mit Mutismus.

Therapie

Sprachtherapie mit aktivierenden, bahnenden und hemmenden Behandlungsstrategien bzw. störungsspezifischen Therapieformen.

Prognose

Abhängig von der Art und Schwere der Läsion.

Apnoetest

Definition

Nach Ausfall der Hirnstammreflexe durchzuführendes Verfahren zum Nachweis der Apnoe beim Hirntod.

Grundlagen

Nach Beatmung mit 100%igem Sauerstoff wird das Ventilationsvolumen auf ca. $\frac{1}{4}$ des Ausgangswertes reduziert bis der arterielle CO_2 -Partialdruck mindestens einen Wert von 60 mmHg erreicht hat. Unter Zufuhr von Sauerstoff in den Endotrachealtubus erfolgt anschließend die Trennung vom Beatmungsgerät. Treten nach Minuten keine spontanen Atembewegungen unter weiter ansteigenden CO_2 -Partialdruck-Werten auf, so ist die Apnoe bestätigt.

ApoE (Apolipoprotein-E)

Grundlagen

ApoE gehört zu den Eiweißkomponenten der Lipoproteine. Es ist ein 34-k-Da-Protein, das auf Chromosom 19 kodiert und in Astrozyten und Oligodendrozyten im ZNS synthetisiert wird. Funktionell scheint es bei der Bereitstellung von Lipiden für Gewebsreparatur- und Wachstumsprozessen eine wichtige Rolle zu spielen.

ApoE weist einen genetischen Polymorphismus mit drei bekannten Varianten auf: ApoE2, ApoE3, ApoE4. ApoE4 findet sich bei 20–30% der Bevölkerung, jedoch bei 60–70% aller Patienten mit Alzheimer Demenz (► **Alzheimer-Erkrankung**). Es wird angenommen, dass das ApoE4-Allel den, der AD zugrunde liegenden Prozess beschleunigt, da sich bei homozygoten Patienten die AD etwa fünf Jahre früher manifestiert. Bezüglich eines pathogenetischen Zusammenhanges gibt es bislang nur hypothetische Modelle, z. B. Unterstützung der Bildung der sog. Amyloidplaques. Über diesen Mechanismus könnte das ApoE4-Allel auch mit abnormen Proteinablagerungen bei ZNS-Amyloidosen zusammenhängen (z. B. ► **Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung**, familiärer amyloidotischer Polyneuropathie, Down-Syndrom).

Apomorphin

Zubereitungen

Apomorphin-HCl.

Gebrauchliche Fertigarzneimittel

Apomorphin (als Penject: ApoGo[®] und für kontinuierliche subkutane Verabreichung mittels Minipumpe für Parkinson, Apomorphin-Teclapharm[®]), Ixense[®] 2 mg/-3 mg Sublingualtabletten, Uprima[®] 2 mg/-3 mg Sublingualtabletten sind für erektile Dysfunktion zugelassen. Bei der relativ langsamen Pharmakokinetik der Sublingualtabletten mit C_{max} erst nach 60 min ist davon auszugehen, dass sie für die Behandlung der Akinese in Off-Phasen von keinem Nutzen sind.

Wirkungen

Apomorphin wirkt über einen zentralen Mechanismus; es ist überwiegend ein D2-dopaminerg Agonist mit 10–100fach höherer Selektivität zu D2-, D3- und D4-Rezeptoren als zu D1- und D5-Rezeptoren.

Pharmakologische Daten

Apomorphin, das D1- und D2-Rezeptoren gleichermaßen stimuliert, kommt dem endogenen Dopamin am nächsten, 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. Die HWZ beträgt etwa 0,5 h. Die zunächst notwendige Blockade der extrazerebralen Dopaminrezeptoren mit Domperidon (3×10 –20 mg) ist bei einem Teil der Patienten auf Dauer gar nicht notwendig.

Anwendungsgebiete

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). Apomorphin (als Penject: ApoGo für Parkinson zugelassen, Apomorphin-Teclapharm zugelassen für Vergiftungen, Alkohol-, Heroin- bzw. Opiatsucht).

Dosierung/Anwendung

Subkutane Applikation. Intermittierende Injektionen (evtl. mit Pen-Hilfe): Dosis pro s. c. Injektion: 1–10 mg, bis zu 10 Injektion pro Tag möglich. Alternative: Dauerinfusion mit Pumpsystemen.

1–3 Tage vor Beginn der Injektionen: Gabe von Domperidon 3×10–20 mg als Antiemetikum). Die Ersteinstellung sollte zur Einweisung und Dosisfindung in einer Parkinson-Spezialambulanz bzw. stationär (gravierende Blutdruckabfälle, Asystolie beschrieben) erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen

Die peripheren dopaminergen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall) lassen sich durch die gleichzeitige Gabe des extrazerebralen Dopaminantagonisten wie Domperidon (Motilium®) zu einem gewissen Grad umgehen, sind aber bei Patienten, die noch nicht lange Jahre Dopaminergika eingenommen haben, sehr heftig. Die Emesis lässt sich alternativ mit Odansetron (Zofran®) behandeln.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Zu Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen: Hautinspektion der Zielregion für die subkutanen Injektionen, Blutdruck im Liegen und Stehen, EKG-Kontrollen, Blutbild, Leber- und Nierenwerte.

Apraxie

Definition

Unfähigkeit zur Ausführung von Bewegungen und Handlungen trotz erhaltener Wahrnehmungs- und Bewegungsfähigkeit aufgrund einer umschriebenen Hirnläsion. Meist durch Schädigung der linken, sprachdominanten Hemisphäre, insbesondere der supplementär motorischen Area.

Einleitung

Einteilung in

- Ideomotorische Apraxie (mit bukkofazialer und Gliedmaßenapraxie): Ausführungsstörung von willkürlich geplanten Bewegungen.
- Ideatorische Apraxie: Unfähigkeit der Ausführung von komplexen Handlungen oder

Handlungsfolgen, insbesondere im Alltagsbereich.

Differenzialdiagnose

Ideomotorische Apraxien und Aphasien sind bei häufig gleichzeitigem Vorliegen aufgrund des erheblich gestörten Sprachverständnisses manchmal schwer abgrenzbar (mögliche Unterscheidung durch Aufforderung einer Imitation von gestischen Bewegungen). Manchmal schwierige Abgrenzung der ideatorischen Apraxie von Verwirrtheit und Demenz.

Therapie

Verschiedene Therapieformen im Rahmen der „Selbsthilfetherapie“ und der physio- bzw. ergotherapeutischen Behandlungen.

Aquäduktstenose

Definition

Stenose des Aquaeductus cerebri mit resultierendem Hydrocephalus occlusus.

Einleitung

Ätiologie: Angeboren (z. B. bei Arnold-Chiari-Malformation), intraventrikuläre Blutungen, Tumoren oder Entzündungen. Bildgebend fallen eine Erweiterung des III. Ventrikels und der Seitenventrikel bei normalem IV. Ventrikel auf.

Diagnostik

MRT, CCT.

Therapie

empirisch

Anlage eines ventrikuloatrialen oder ventrikuloperitonealen Shunts. Insbesondere beim kindlichen Hydrozephalus ist die Operationsindikation frühzeitig zu stellen (Maximum des Hirnwachstums in den ersten Lebensjahren).

Prognose

Abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung.

Arachnoiditis

Definition

Entzündung oder Fibrosierung der Arachnoidea oder Pia mater.

Einleitung

Gemeint ist eine Arachnoiditis des Rückenmarks meist als Folge einer chronischen Meningomyelitis oder Meningomyeloradikulitis durch virale oder bakterielle Infekte, operative oder chemische Irritationen, etwa durch subdural applizierte Anästhetika oder Chemotherapie.

Arachnopathie

Synonyme

Arachnoiditis

Definition

Durch Adhäsionen der spinalen Arachnoidea gekennzeichnete Erkrankung, die sich teils spontan, teils im Anschluss an intrathekale Medikamentengaben, Wirbelsäulen- und Rückenmarktraumen oder -operationen sowie spinale Meningitiden entwickeln kann, chronisch progressiv verläuft und vor allem die lumbalen und sakralen Nervenwurzeln schädigt.

Diagnostik

MRT, Myelographie.

Therapie empirisch

- Versuch mit Kortikosteroiden (250 mg tgl. per infusionem für 5 Tage, dann Ausschleichen).
- Radiatio.

Nachsorge

KG, physikalische Therapie.

Arc de cercle

Definition

Bei ▶ **psychogenen Anfällen** auftretendes Symptom, wobei durch eine extreme Dorsalflexion

(Opisthotonus) des Körpers in Rückenlage nur Hinterkopf und Fersen die Unterlage berühren (arc de cercle: franz.= Kreisbogen).

Differenzialdiagnose

- ▶ Anfall, psychogener

Therapie

- ▶ Anfall, psychogener

Prognose

- ▶ Anfall, psychogener

Areflexie

Definition

Ausfall aller oder einzelner Fremd- und Eigenreflexe, vegetativer Reflexe oder Hirnstammreflexe.

Einleitung

Reflexe werden nach verschiedenen Kriterien eingeteilt in primitive oder frühkindliche Reflexe, vegetative Reflexe, Muskeleigenreflexe und Fremdreflexe, Hirnstammreflexe, physiologische und pathologische Reflexe, jeweils mit verschiedenen Untergruppen.

Differenzialdiagnose

Ein Ausfall der Muskeleigenreflexe kann verschiedenste Ursachen haben. Dazu gehören:

- Schädigung peripherer Nerven:
 - Periphere Polyneuropathien: metabolisch (z. B. Porphyrie), toxisch (z. B. Alkohol), malnutritiv, endokrin (z. B. Diabetes mellitus).
 - Polyneuritiden: toxisch, infektiös (z. B. Borreliose: Polyneuroradikulitis Bannwarth, verschiedene Viren).
 - Bei Vaskulitiden.
 - Hereditär (z. B. HMSN Typ I-III).
 - Nach Traumata.
 - Paraneoplastisch (z. B. Lambert-Eaton-Syndrom).
 - Autoimmunologisch: Polyneuroradikulitis Guillain-Barré-Syndrom.
- Muskelerkrankungen:
 - Autoimmunologisch (Myasthenie).
 - Hereditär (Myodystrophien, -pathien, -tonien).

- Sekundär betroffen bei Elektrolytstörungen (endokrin, toxisch).
- Entzündlich (Myositiden) und infektiös (z. B. Hundebandwurm).
- Metabolisch (z. B. Glykogenosen).
- Bei Infektionskrankheiten (Botulismus, Diphtherie).
- Myelitiden verschiedener Ursachen.
- Metabolische Störungen.
- Endokrine Störungen (z. B. Hypothyreose).
- Pseudoareflexie durch Muskelatrophie nach längerdauernder Denervation.

Ein Ausfall der Fremdreﬂexe kann auf denselben Mechanismen beruhen.

Die Hirnstammareflexie ist ein Leitsymptom des Hirntodes: Der Lichtreﬂex ist ausgefallen. Die Prüfung der Augenbewegungen erfolgt durch den okulozephalen Reﬂex, wobei die rasche Drehung des Kopfes zu beiden Seiten bei Ausfall des Kortex alleine eine Augendeviation zur Gegenseite bewirkt. Der kalorische Reﬂex ist ausgefallen, ebenso der Kornealreﬂex. Reaktionen auf Trigeminusreize bleiben aus, auch der Würgereﬂex und der Hustenreﬂex fehlen. Andere neurologische Erkrankungen, wie beispielsweise die Multiple Sklerose u. a. gehen ebenfalls mit einer Störung der vegetativen Reﬂexe und einer Abschwächung bis hin zum Ausfall von Fremdreﬂexen (z. B. der Bauchhautreﬂexe) einher.

Eine Areﬂexie kann immer auch iatrogen bedingt sein, z. B. durch Sedativa, unter Narkose und bei Muskelrelaxation oder peripheren Nervenblockaden.

Eine Differenzialdiagnose ist immer anhand weiterer Befunde zu stellen.

Therapie

Abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung.

fehlende Lichtreaktion bei erhaltener Konvergenzreaktion.

Differenzialdiagnose

Typische Pupillenstörung bei der Neurosyphilis (► **Lues cerebrospinalis**) (ca. 30% der Patienten im Stadium III, ca. 60% im Stadium IV). Die Symptomatik ist aber nicht spezifisch und kann auch bei ► **Borreliose**, ► **Wernicke-Enzephalopathie**, ► **Multiple Sklerose** oder ► **Sarkoidose** beobachtet werden.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung.

Armplexopathie, akute schmerzlose

Definition

Bis zu einem Drittel aller akuten schmerzlosen Armplexusläsionen zeigen eine Deletion des PMP22-Gens, sodass zumindest bei diesen Patienten die Erkrankung als Sonderform der autosomal-dominanten HNPP (hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckparesen) gedeutet werden kann.

Einleitung

Die klinische Symptomatik ist durch akute schmerzlose Ausfälle im Bereich des ► **Plexus brachialis**, vorwiegend des oberen Armplexus, charakterisiert. Die Beschwerden können nach symptomlosen Intervallen rezidivieren.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen die Plexusneuritis bzw. die neuralgische Schulteramyotrophie abgegrenzt werden, die aber in aller Regel mit starken Schmerzen einhergehen.

Therapie

Eine kausale Therapie der akuten schmerzlosen Armplexusläsion existiert nicht. Druckeinwirkungen von außen, speziell bei Lagerung, müssen vermieden werden. Physiotherapie sollte bis zur Wiederherstellung der Funktion unter sachgemäßer Anleitung durchgeführt werden, insbesondere um Einsteifungen des Schultergelenkes zu vermeiden.

Argyll-Robertson-Pupille

Synonyme

Reﬂektorische Pupillenstarre

Definition

Beidseitige, häufig asymmetrische Miosis (Anisokorie), oft entrundete Pupillen, geringe oder

Armplexusläsion

Synonyme

Läsion des Plexus brachialis

Definition

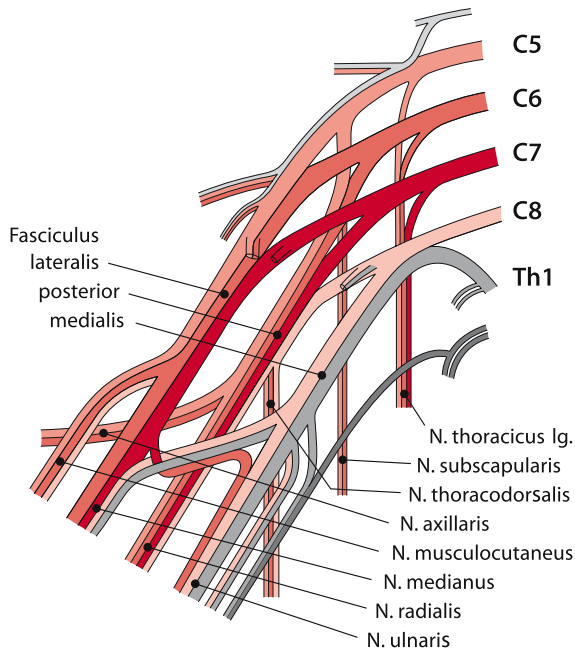
Aus den Spinalnerven der Wurzeln C5–Th1 wird der Plexus brachialis gebildet (Truncus superior aus C5–C6, Truncus medius aus C7 und Truncus inferior aus C8–Th1). Aus den 3 Trunci bilden sich wiederum die 3 Faszikel (Fasciculus lateralis aus C5–C7, Fasciculus posterior aus C5–C8 und Fasciculus medialis aus C8–Th1). Die 3 Faszikel bilden schließlich die Armmerven, während die Nerven der Schulterregion noch aus den proximalen Plexusabschnitten abgehen. Der supraklavikuläre Abschnitt des Plexus enthält die Primärstränge. Der engste Abschnitt liegt zwischen Klavikula und 1. Rippe. Danach folgen infraklavikulär die Faszikel, die bei Bewegungen der Schulter und des Armes stärker mechanisch beansprucht werden.

Einleitung

Plexusläsionen können den gesamten Armplexus betreffen. Eine Mitbeteiligung proximaler Schultermuskeln spricht für eine wurzelnahe Läsion. Ist nur der obere Armplexus betroffen (C5–C6), so sind vor allem der M. deltoideus, M. supra- und infraspinatus, M. biceps und brachioradialis betroffen. Sensibilitätsstörungen finden sich am Oberarm und lateral am Unterarm bis zum Daumen. Bei der mittleren Armplexusläsion (C7) sind vor allem die Ellenbogen- und Fingerstrecker betroffen. Sensibilitätsstörungen finden sich am Mittelfinger. Die untere Plexusläsion (C8–Th1) führt zu Paresen vor allem der kleinen Handmuskeln, der langen Fingerbeuger und der Handbeuger sowie zu Sensibilitätsstörungen ulnar. Schließlich gibt es noch die infraklavikulär gelegenen Läsionen einzelner Faszikel.

Diagnostik

Läsionen des Nervenplexus müssen abgegrenzt werden von ausschließlichen oder begleitenden Wurzelläsionen (► **Wurzel, Ausrisse**). Zur elektrophysiologischen Plexusdiagnostik gehö-



Armplexusläsion. Abb. 1: Schematische Darstellung des Plexus brachialis und dessen Aufteilung in Trunci, Faszikel und Nerven

ren die sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten, die fraktioniert abgeleiteten SEP sowie das EMG aus den entsprechenden Zielmuskeln und gegebenenfalls zum Ausschluss einer Wurzelsläsion aus der paraspinalen Muskulatur.

Die Ätiologie einer akuten Plexusschädigung ist in der Regel traumatisch oder entzündlich (► **Schulteramyotrophie, neuralgische**). Eine akute Plexusläsion kann auch im Rahmen einer Veranlagung zu Druckpareisen schmerzlos auftreten (► **Armplexopathie, akute schmerzlose**). Häufigste Ursache der Plexusschädigung ist das Trauma, oft ein Motorradunfall. Dabei kommt es zu Zerr- oder Traktionsschäden oder Quetschungen; bei 50–75% bestehen begleitende Wurzelschädigungen. Elektrophysiologisch sollte nach etwa 14 Tagen mittels EMG und NLG festgestellt werden, ob ein kompletter Axonuntergang oder eine prognostisch günstigere Neurapraxie vorliegt. Eine Sonderform der traumatischen Plexusläsionen sind die geburts-traumatischen Lähmungen (► **Klumpke-Lähmung**). Iatrogen kann der Armplexus durch Punktionen in die großen Venen oder durch Regionalanästhesie geschädigt werden (► **Spritzenlähmung**), direkte Schädigungen bei Operationen sind selten (evtl. bei Versorgung einer Klavikulafaktur, bei axillärer Lymphknotenausräumung oder bei transaxillärer Resektion der 1. Rippe). Häufiger akuter Schädigungsmechanismus ist die Druckläsion nach Operationen (besonders bei Auslagerung des Armes über 90°) oder nach ungewöhnlich tiefem Schlaf. Externer Druck kann auch durch das Tragen schwerer Lasten (z. B. Rucksacklähmung) einwirken.

Chronische Armplexusläsionen können durch Engpasssyndrome der oberen Thoraxapertur ausgelöst werden (► **„thoracic outlet“-Syndrom**, ► **Skalenussyndrom**, **kostoklavikuläres Syndrom**). Weitere Ursache ist die Tumorf infiltration (meist Metastasen oder auch maligne Lymphome). Eine Besonderheit ist das ► **Pancoast-Syndrom**, vor allem bei Bronchialkarzinomen. Abgegrenzt werden muss ein Tumor von einer radiogenen Plexusschädigung (vorwiegend Bestrahlung bei Mammakarzinom oder M. Hodgkin), die frühestens 6 Monate, meist aber erst 2–3 Jahre nach der Bestrahlung auftritt. Tumoren findet man eher bei wurzelnahen und/oder unteren Plexusläsionen und bei Assoziation mit einem Horner-Syndrom, radiogene Schäden eher bei langsam progredienten Läsionen. Letztere sind oft mit motorischen

Reizerscheinungen vergesellschaftet (Myokymien, Faszikulationen, Myoklonien). Pathognomonisch im EMG sind periodische Serienentladungen. Schmerzen sind bei beiden Formen typisch.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der jeweils zugrunde liegenden Ursache der Plexusläsion, ► **Klumpke-Lähmung**, ► **„thoracic outlet“-Syndrom**, ► **Schulteramyotrophie, neuralgische**, ► **Spritzenlähmung**.

Die Prognose der akuten Druckschäden des Plexus brachialis, z. B. der intraoperativen Lagerungsschäden, ist in aller Regel gut, sodass die spontane Erholung abgewartet werden kann. Begleitend sollten physiotherapeutische Maßnahmen zum Vermeiden einer Einschränkung der Schulterbeweglichkeit durchgeführt werden.

Bei traumatischen Plexusschäden hängt das Vorgehen vom vermuteten Ausmaß der Verletzung ab. Ergeben sich Hinweise auf eine Zerreißung, so sollte primär operiert werden. Bei offenen Verletzungen sollte bei einer ohnehin nötigen Operation der Plexus mitinspiziert werden. Ergeben sich bei stumpfen Traumen keine Hinweise auf eine Zerreißung, so sollte zunächst konservativ behandelt werden. Bei ausbleibender Reinnervation ist eine Revision innerhalb der ersten 6 Monate empfehlenswert. Durch die Verwendung autologer Nerven- transplantate besteht mittlerweile keine absolute Kontraindikation mehr gegen ein operatives Vorgehen. Am häufigsten erfolgen Nerven- transplantate zwischen C5, C6 und dem N. musculocutaneus [1]. Operationen im Bereich des unteren Armplexus bzw. der unteren Wurzeln sind dabei prognostisch wegen der langen Strecke bis zum Zielmuskel (70–80 cm) extrem ungünstig. Unter günstigen Verhältnissen und bei guter Nahttechnik kann hier nur eine Wiederkehr der muskulären Funktion im Bereich des Unterarmes erreicht werden, nicht aber im Bereich der Hand. Komplette untere Armplexusläsionen werden wegen der schlechten Prognose bezüglich einer Reinnervation nicht operiert. Nach Ablauf von mehr als 2 Jahren ist mit einer funktionellen Verbesserung nicht mehr zu rechnen, sodass ggf. Ersatzoperationen indiziert sind. Bei ausgedehnten Lähmungen der Schulter kommt eine Schulterarthro- desese in Betracht. Verschiedenste Sehnenverpflanzun-

gen in Ellenbogen-, Hand- und Fingergelenken sind möglich.

Bei einer Plexusläsion durch Tumordinfiltration erfolgt die Behandlung des Primärtumors bzw. seiner Metastasen nach onkologischen Gesichtspunkten. Die radiogene Plexusläsion ist in der Regel chronisch progredient und therapierefraktär. Alle Versuche, die Progression medikamentös oder operativ aufzuhalten, blieben nutzlos. Hier kommt nur eine symptomatische Schmerztherapie in Betracht (► **Polyneuropathie**).

Prognose

Die Prognose akuter Druckschäden ist günstig. Bei traumatischen Läsionen hängt die Prognose vom Grad der Verletzung ab. Eine Mitbeteiligung der Wurzeln ist prognostisch ungünstiger. Eine radiogene Plexusläsion ist in der Regel bis zur vollständigen Schädigung progredient.

Literatur

1. Penkert G, Carvalho GA, Nikkiah G, Tatagiba M, Matthias C, Samii M (1999) Diagnosis and surgery of brachial plexus injuries. J Reconstr Microsurg 15: 3–8.

Armschmerz

Definition

Unspezifisches Symptom verschiedenster neurogener und nichtneurogener Läsionen des Halswirbelsäulen-, Schulter- und Armbereiches.

Differenzialdiagnose

Armschmerzen können bei zervikalen radikulären Läsionen, bei pseudoradikulären Syndromen, bei Plexusläsionen, bei Schädigungen des muskuloskelettalen Apparates des Schultergürtels und bei Läsionen einzelner Armnerven (z. B. Engpassyndromen wie dem Karpaltunnelsyndrom) auftreten.

Therapie

Therapie des Armschmerzes richtet sich nach der Grunderkrankung.

Arnold-Chiari-Malformation

Synonyme

ACM

Definition

Embryonale Missbildung (5.–6. Embryonalwoche) des kraniozervikalen Überganges mit rhombenzephalen, mesenzephalen, diencephalen und telenzephalen Missbildungen.

Einleitung

Bei der ACM kommt es zu einer Verlagerung von Medulla oblongata und Kleinhirnteilen kaudalwärts in den zervikalen Spinalkanal.

- Typ 1 (Verlagerung der Kleinhirntosillen) wird oft erst im Erwachsenenalter symptomatisch, u. a. mit Schwindel, Kopfschmerzen, Schluckstörungen, Tortikollis, downbeat-Nystagmus)
- Typ 2 (Verlagerung von Kleinhirnwurm, Medulla oblongata und 4. Ventrikel) und
- Typ 3 (zervikookzipitale Meningomyelozele mit Anteilen von Kleinhirn und Medulla in der Zele) dagegen schon kurz nach der Geburt durch einen Hydrozephalus (Abb. 1). Häufige Assoziation mit Dysrhaphtien (Syringomyelie).
- Typ 4 zerebellare Hypoplasie bei Veränderungen wie Typ 1–3.

Diagnostik

MRT des Schädels; eine spinale MRT sollte ergänzend zum Ausschluss einer assoziierten Syringomyelie erfolgen.

Therapie empirisch

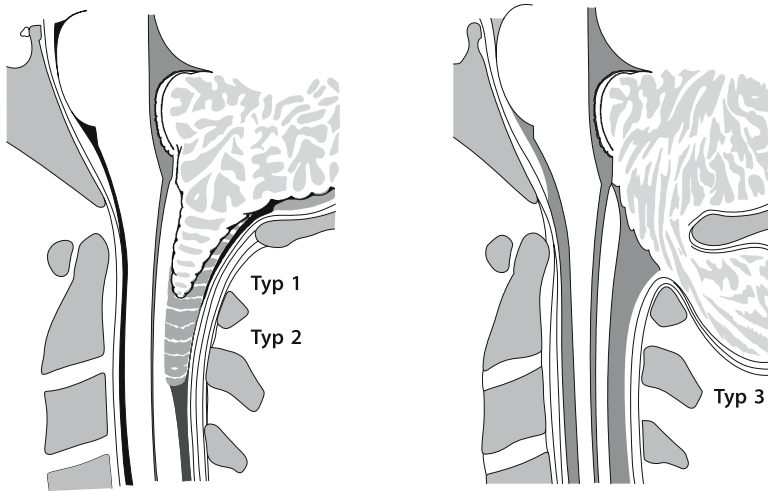
- Typ 1: Subokzipitale Dekompression bei Hirnstammdysfunktion mit Schluck- und Atemstörungen und/oder Tetra- oder Paraspastik.
- Typ 2 und 3: Shuntanlage bei Hydrozephalus, bei Vorliegen von Hirnstammsymptomen gleichzeitig subokzipitale Dekompression.

unwirksam/obsolet

Medikamentöse Behandlung.

Prognose

Bei Typ 1 kommt es durch die Dekompression in etwa 2/3 der Fälle zunächst zu einer Rück-



Arnold-Chiari-Malformation. Abb. 1: Formen des Arnold-Chiari-Syndroms

bildung der Symptomatik, bei etwa 1/4 der Behandelten muss mit Rezidiven gerechnet werden.

Bei Typ 2 und 3 sind die Ergebnisse aufgrund der ausgeprägteren Ektopien sowie der assoziierten Fehlbildungen ungünstiger.

Arrhythmie, absolute

Synonyme

Arrhythmia absoluta, ▶ Vorhofflimmern

Definition

Unregelmäßiger Kammerrhythmus durch unregelmäßige Erregungsüberleitung bei ▶ Vorhofflimmern.

Diagnostik

EKG, bei V. a. intermittierendes Vorhofflimmern Langzeit-EKG.

Kardiologische Diagnostik zur Ätiologie (Hyperthyreose, KHK, Mitralsuffizienz/-stenose, Hypertonie).

Zur Abschätzung einer Kardioversionsindikation und möglicher intrakavitärer Thrombenbildung Echokardiographie.

Therapie

▶ Vorhofflimmern

gesichert

Wenn möglich elektrische oder medikamentöse Kardioversion (unter Heparin-Schutz!) mit darauffolgender Rhythmusstabilisierung. Antikoagulation (INR 2–3) zur:

- Primärprophylaxe kardiogener Embolien bei Vorhofflimmern ohne weitere Risikofaktoren bei Patienten zwischen 60 und 75 Jahren.
- Primärprävention bei zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren auch unter 60 und über 75 Jahren.
- Sekundärprävention nach kardiogen embolischen Ereignissen (Reduktion von kardiogen embolischen Hirninfarkten von 12%/Jahr auf 4%/Jahr).

ASS 300 mg tgl. (44% relative Risikoreduktion in der Primärprävention):

- Bei jungen Patienten mit Vorhofflimmern ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (lone atrial fibrillation).
- Kontraindikationen gegen Cumarine.

Ximelagatran Alternative zur Antikoagulation (Studien laufen).

Prognose

Durch Antikoagulation Senkung der kardiogenen Embolierate um ca. 70%.

Arteria basilaris

Synonyme

Schädelbasisschlagader, englisch: basilar artery (BA)

Definition

Unpaarig angelegte Arterie mit Verlauf ventral des Hirnstamms, die aus dem Zusammenlauf der beiden Aa. vertebrales entsteht und am „Basilariskopf“ sich in die beiden Aa. cerebri posteriores aufzweigt.

Grundlagen

Hauptarterie des hinteren Stromgebietes. Durch die Gefäßabgänge (einschließlich der aus den Aa. vertebrales abgehenden Aa. cerebelli posteriores inferiores (PICA)) werden der gesamte Hirnstamm, das Innenohr, das Kleinhirn, der Okzipitallappen und Teile des Thalamus bzw. des Temporallappens versorgt.

Größere Gefäßabgänge sind neben den Aa. cerebri posteriores die Aa. cerebelli anteriores inferiores (AICA) und die Aa. cerebelli superiores (SCA). Daneben Abgänge der kleinen Rr. circumferentes breves et longi und der Rr. paramedianae.

Arteria carotis communis

Synonyme

ACC, englisch: common carotid artery (CCA)

Definition

Paarig angelegte vordere Halsschlagader vor der Karotisbifurkation.

Grundlagen

Rechts aus dem Truncus brachiocephalicus, links aus der Aorta hervorgehend.

Meist Verlauf lateral der Trachea ohne Gefäßabgänge bis zur Aufzweigung der A. carotis interna und externa aus dem aufgeweiteten Karotisbulbus. Selten Abgang der A. thyroidea aus der A. carotis communis vor der Bifurkation.

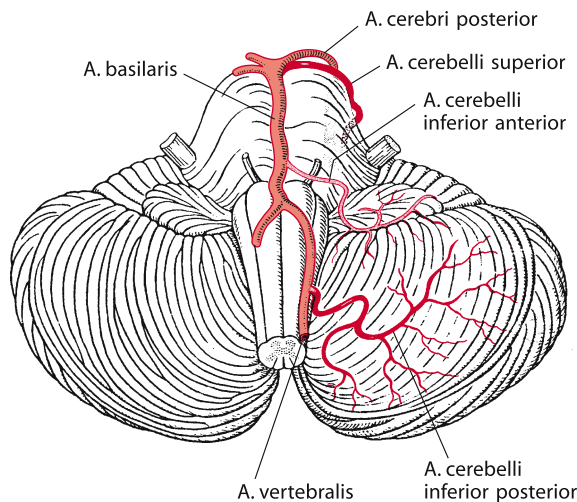
Arteria carotis externa

Synonyme

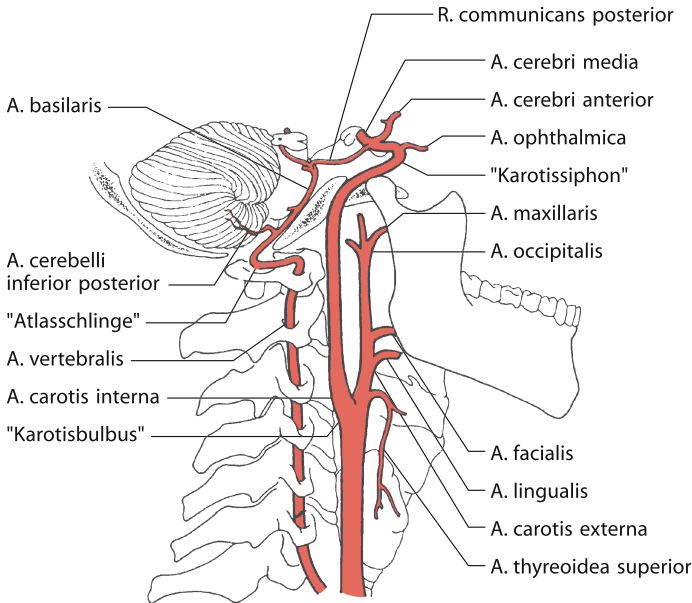
ACE, englisch: external carotid artery (ECA)

Definition

Aus der A. carotis communis hervorgehende Arterie mit Versorgungsgebiet der oberen Halsweichteile, des Gesichtes, des knöchernen



Arteria basilaris. Abb. 1: Blutversorgung des Kleinhirns (Ansicht von unten)



Arteria carotis interna (ICA). Abb. 1: Verlauf der großen himerversorgenden GefäÙe im Bereich des Halses und der Schädelbasis

Schädel einschließlich der Paukenhöhle sowie der Kopfhaut und Dura mater.

Grundlagen

Im Verlauf multiple GefäÙabgänge (u. a. A. thyroidea sup., A. lingualis, A. facialis, A. maxillaris, A. temporalis sup.). Hauptkollaterale zur A. carotis interna über die A. ophthalmica, die bei hochgradigen Carotis-interna-Stenosen meist retrograd aus den Externa-Ästen perfundiert wird.

caroticus („Kerotissiphon“) ohne größere Abgänge.

Erste GefäÙabgänge durch A. ophthalmica (Kollaterale zum Versorgungsgebiet der A. carotis externa) und A. choroidea anterior. Am „Kerotis-T“ Aufzweigung in die A. cerebri anterior, A. cerebri media und den Ramus communicans posterior.

Arteria carotis interna (ICA)

Synonyme

ACI, englisch: internal carotid artery (ICA)

Definition

Aus der A. carotis communis am Kerotisbulbus hervorgehende paarig angelegte Arterie mit Versorgungsgebiet der Augen, der medialen Stirnhaut und des größten Teils des Großhirns.

Grundlagen

Verlauf bis zur Schädelbasis und im Canalis

Arteria cerebelli inferior anterior (AICA)

Synonyme

Englisch: anterior inferior cerebellar artery (AICA)

Definition

Aus der A. basilaris als erster größerer GefäÙabgang hervorgehende, paarig angelegte Arterie.

Grundlagen

Abgang aus der A. basilaris als erster größerer GefäÙabgang am kaudalen Pol des Pons mit Versorgungsgebiet der vorderen,

unteren Kleinhirnrinde, der Kleinhirnkerne, oraler Anteile der Medulla, kaudaler Ponsanteile und des Innenohrs über die A. labyrinthi.

Arteria cerebelli inferior posterior (PICA)

Synonyme

Englisch: inferior posterior cerebellar artery (PICA)

Definition

Beidseits aus den Aa. vertebrales bereits im intrakraniellen Anteil vor dem Zusammenschluss in die A. basilaris abgehende Arterie.

Grundlagen

Versorgungsgebiet der dorsolateralen Medulla oblongata, der kaudalen Kleinhirnhemisphären, des Kleinhirnwurms, der Kleinhirnkerne und des Plexus choroideus des IV. Ventrikels.

Arteria cerebelli superior (SCA)

Synonyme

Englisch: superior cerebellar artery (SCA)

Definition

Paarig angelegte, aus der A. basilaris vor der Aufteilung in die Aa. cerebri posteriores abgehende Arterie.

Grundlagen

Versorgungsgebiet der dorsalen Kleinhirnanteile, z. T. der Kleinhirnkerne, oraler Ponsanteile, der oberen Kleinhirnstiele und der hinteren Vierhügel.

Arteria cerebri anterior (ACA)

Synonyme

Englisch: anterior cerebral artery (ACA)

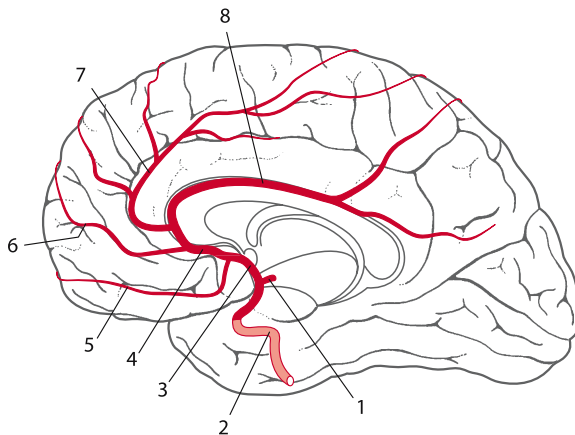
Definition

An der Aufzweigung der A. carotis interna hervorgehende, paarig angelegte vordere Hirnarterie.

Grundlagen

Versorgung des basalen und medialen Frontallappens, der medialen Anteile des Parietallappens, des Balkens, des ventralen Anteils des Caput nuclei caudati, der vorderen Capsula interna und des Septum praecommissuralis.

Verbindung in Höhe der Lamina terminalis anterior mit der A. cerebri anterior der Gegenseite durch den Ramus communicans bzw. Versor-



Arteria cerebri anterior (ACA). Abb. 1: 1 A. cerebri anterior, 2 A. carotis interna, 3 A. cerebri media, 4 A. pericallosa, 5 A. frontobasilaris, 6 A. frontopolaris, 7 A. callosomarginalis, 8 A. pericallosa

gung der kontralateralen A. cerebri anterior bei unpaarigem Abgang über den Ramus communicans anterior.

Abgänge: Rami striatae mediales, A. recurrens (Heubnersche Arterie), A. orbitalis, A. frontopolaris, A. pericallosa, A. callosomarginalis, A. parietalis interna.

Arteria cerebri media (MCA)

Synonyme

Englisch: middle cerebral artery (MCA)

Definition

Größter Ast der A. carotis interna, am „Karotis-T“ als deren unmittelbare Fortsetzung im Sulcus lateralis verlaufend.

Grundlagen

Versorgung des lateralen Frontallappens, der lateralen Anteile des Parietallappens, von Teilen des Temporallappens, der Capsula interna, Capsula externa, Capsula extrema, der Corona radiata und der Basalganglien.

Abgänge: Rr. lenticulostriatae, A. orbitofrontalis, A. praerolandica, A. rolandica, A. parietalis anterior, A. parietalis posterior, A. temporalis anterior, A. temporalis media, A. angularis.

Arteria cerebri posterior

Synonyme

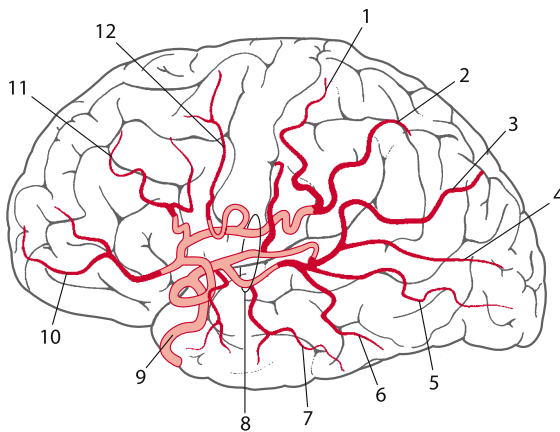
A. cerebri posterior, Englisch: posterior cerebral artery (PCA)

Definition

Die beiden Aa. cerebri posteriores gehen bogenförmig aus der unpaaren A. basilaris ab und versorgen u. a. okzipitale und temporale Hirnabschnitte.

Grundlagen

- Die Gefäßstrecke der A. cerebri posterior kann in 3 Abschnitte eingeteilt werden
- Pars praecommunicalis: Abschnitt vor dem Abgang der A. communicans posterior. Vorsorgt zum Teil Mittel- und Zwischenhirn (Aa. centrales posteromediales).
- Pars postcommunicalis: Abschnitt nach Abgang der A. communicans posterior. Versorgt u. a. Thalamus und Mittelhirn (Aa. centrales posterolaterales).
- Pars terminalis: Versorgt den Okzipital- und Teile des Temporallappens.
- Die A. communicans posterior verbindet die A. cerebri posterior mit der distalen A. carotis interna.



Arteria cerebri media (MCA). Abb. 1: 1 A. centralis, 2 A. parietalis anterior, 3 A. parietalis posterior, 4 A. temporooccipitalis, 5. A. temporalis posterior, 6 A. temporalis media, 7 A. temporalis anterior, 8 Aa. insulares, 9 Karotissiphon, 10 A. orbitofrontalis, 11 A. praefrontalis, 12 A. praecentralis

- In Sonderfällen erhält die A. cerebri posterior ihre Durchblutung aus dem distalen, intrakraniellen Anteil der A. carotis interna durch einen kräftigen Ramus communicans posterior; dies kann bei Gefäßverschlüssen und dadurch bedingter Ausbildung von Kollateralen bedeutsam werden.

Arteria cerebri posterior, Makroangiopathie

Definition

Durch Verschlussprozesse der A. cerebri posterior (Makroangiopathie) kann es zu Ischämien im Versorgungsgebiet dieser Arterie mit charakteristischen klinischen Ausfällen (Syndromen) kommen.

Einleitung

Ätiologie: Verschlüsse der A. cerebri posterior können entstehen durch

- Arterioarterielle Embolien aus arteriosklerotischen Veränderungen des vertebrobasilären Stromgebiets.
- Kardiale Embolien mit Embolisation über das vertebrobasiläre Gefäßsystem.
- Lokale arteriosklerotische Veränderungen.

Klinik: Je nach betroffenem Abschnitt der A. cerebri posterior kommt es zu charakteristischen klinischen Ausfallserscheinungen

- Ischämie der Sehrinde der betroffenen Seite (Area striata, A. calcarina): Homonyme Hemianopsie zur Gegenseite, die häufig aufgrund der vaskulären Mitversorgung über die Gegenseite inkomplett ist.
- Ischämie in den sekundären optischen Rindenfeldern (visuelle Assoziationszentren, A. parietalis und A. parietotemporalis): Komplexere neuropsychologische Defizite wie Halluzinationen, Photopsien oder bei bilateralem Ausfall visuelle Agnosien (Seelenblindheit).
- Ischämie des mediobasalen Temporallappens: Mnestiche Störungen.
- Thalamische Ischämien:
 - Vordere und mediale Thalamusabschnitte: Brachiofazial betonte Hemiparese, Desorientiertheit, Antriebsstörung, thalamische Aphasie.
 - Bilaterale mediale Thalamusabschnitte:

Vigilanzminderung mit Hypersomnie, demenzielles Syndrom (Thalamus-Demenz).

- Hintere Thalamusabschnitte: Dysästhesien, Schmerzsyndrome (thalamischer Schmerz), Hemiataxie.
- Thalamussyndrome treten häufig auch in Kombination mit komplexen Okulomotorikstörungen in Folge der Mitbeteiligung kranialer Hirnstammstrukturen auf.

Diagnostik

- Klinik: Charakteristisches Syndrom.
- Bildgebung:
 - Computertomographie.
 - Kernspintomographie (sensitiver für die Darstellung von Ischämien im hinteren Stromgebiet).

Therapie

- Abhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie des Hirninfarktes.
- Zu Akut- und langfristiger Therapie:
 - ▶ **Hirminfarkt.**
- Aufgrund der häufig sehr prominenten neuropsychologischen Defizite ist eine von Beginn an intensive neuropsychologische Betreuung essentiell.

Nachsorge

▶ **Hirminfarkt**

Prognose

Unter anderem abhängig von der Lokalisation des Hirninfarktes:

- Bilaterale Thalamusischämien zeigen trotz des meist nur kleinen strukturellen Defizits aufgrund der Vigilanzminderung häufig schwere, therapieresistente Defektsyndrome.
- Thalamische Schmerzsyndrome sind häufig hartnäckig und therapeutisch schwer beherrschbar.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

▶ **Hirminfarkt**

Arteria choroidea anterior

Synonyme

Englisch: anterior choroidal artery (ACHA)

Definition

Letzter vor dem „Kerotis-T“ aus der A. carotis abgehender Ast (gelegentlich auch aus der A. cerebri media) mit Verlauf über den Tractus opticus und die Fissura choroidea zum Plexus choroideus. Rein subkortikale Versorgungsareale.

Grundlagen

Versorgung von Anteilen des Plexus choroideus, des Tractus opticus, des Uncus, des Hippocampus, des Corpus amygdaloideum, des medialen Globus pallidus, des Nucleus caudatus, des Thalamus, der hinteren Capsula interna und der Sehstrahlung (teilweise auch Anteile des Mes- und Dienzephalons). Kollateralen zu den Rr. choroidei posteriores.

Arteria choroidea posterior**Synonyme**

Ramus choroideus posterior, englisch: posterior choroidal artery (PCHA)

Definition

Ast der A. cerebri posterior, abgehend auf Höhe des Mittelhirns.

Mediale Äste: Verlauf durch die Cisternae ambientes um das Pulvinar herum bis zu den Nuclei anteriores des Thalamus.

Laterale Äste: Verlauf zum Plexus choroideus an den Unterhörnern der Seitenventrikel.

Grundlagen

Versorgung von Thalamusanteilen, Plexus choroideus, Corpora geniculata, vordere Vierhügel, obere Kleinhirnstiele und Pulvinar. Anastomosenbildung mit der A. choroidea anterior.

Arteria communicans anterior**Synonyme**

Ramus communicans anterior, englisch: anterior communicating artery

Definition

Unpaarige Verbindung zwischen den beiden Aa. cerebri anteriores auf Höhe der Lamina ter-

minalis anterior als Teil des Circulus arteriosus cerebri (Willisi).

Grundlagen

Bei Verschlüssen oder hochgradigen Stenosen der A. carotis interna oder communis wichtigster Kollateralisationsweg zur Versorgung der betroffenen Hemisphäre über die kontralaterale A. carotis. In seltenen Fällen bei fehlender Anlage eines Anteriorabganges Versorgung des distalen Abschnittes über die A. communicans anterior. Prädilektionsstelle für die Ausbildung von Aneurysmen.

Arteria communicans posterior**Synonyme**

Englisch: posterior communicating artery

Definition

Paarig, jedoch sehr variabel angelegte Verbindung zwischen A. carotis interna und A. cerebri posterior als Teil des Circulus arteriosus cerebri (Willisi).

Grundlagen

Abgang aus der A. carotis interna kurz vor oder im Bereich des „Kerotis-T“ mit Insertion in die A. cerebri posterior im proximalen Anteil. Im Verlauf Versorgung der Corpora mamillaria, des vorderen Thalamus, des Subthalamus, des Tuber cinereum und des hinteren Schenkels der Capsula interna über feine Äste.

Arteria occipitalis**Definition**

Ast der A. carotis externa.

Grundlagen

Abgang unter dem hinteren Bauch des M. digastricus, zum Hinterhaupt ziehend. Versorgung der Nacken- und Kopfmuskulatur, der Hinterfläche der Ohrmuschel, der okzipitalen Kopfhaut, Diploe und Dura mater.

Arteria ophthalmica

Synonyme

Englisch: ophthalmic artery

Definition

Paarig angelegter erster Ast der A. carotis interna mit Abgang im distalen sub-archnoidalen Bereich des knöchernen Canalis caroticus.

Grundlagen

Einzelne Äste bilden Anastomosen zwischen den Versorgungsgebieten der A. carotis interna und externa. Versorgung der Augen (A. centralis retinae), der medialen Stirnhaut, des Tränenapparates, der Orbitawände, der Stirnhöhle, der Siebbeinzellen, der Dura mater, des Oberlides und von Nasenteilen. Physiologischerweise orthograd durchflossen. Bei höhergradigen Stenosen oder Verschlüssen der A. carotis interna retrograder Fluss.

Arteria radicularis

Synonyme

Wurzelarterie

Definition

Das Rückenmark versorgende Arterien, aus den Aa. spinales der Aorta bzw. aus dem Truncus thyreo- bzw. costocervicalis hervorgehend.

Grundlagen

In der Embryonalzeit segmental angeordnet, im Erwachsenenalter nur noch ca. jede 5. Spinalwurzel durch das Foramen intervertebrale begleitende Arterie, die nach Aufzweigung in die ventrale bzw. dorsale Wurzelarterie in die ▶ A. spinalis anterior und in die Aa. spinales posterolaterales münden.

Im Lumbalbereich wird das Spinalmark durch die größere ▶ A. radicularis magna (meist die 1. oder 2. Lumbalwurzel begleitend) versorgt.

Arteria subclavia

Definition

Große, rechts aus dem Truncus brachiocephali-

cus, links aus dem Aortenbogen entspringende, über die Pleurakuppel unter der Klavikula verlaufende Arterie.

Grundlagen

Gefäßabgänge von proximal nach distal: A. vertebralis, Truncus thyrocervicalis, Truncus costocervicalis, A. transversa collis. Mündung in die A. axillaris.

Versorgung des sog. posterioren Stromgebietes über die Aa. vertebrales, des oberen Rückenmarkes, der Halsweichteile und der oberen Extremitäten.

Arteria thalamogeniculata

Definition

Aus der A. cerebri posterior entspringende Arterie.

Grundlagen

Versorgung der Corpora geniculatae mediales et laterales und des lateralen Thalamus. Bei Verschluss der A. thalamogeniculata meist Bild eines lakunären Syndromes, z. B. im Sinne eines „pure sensory stroke“ oder einer ataktischen Hemiparese (evtl. choreatischathetotisch).

Arteria thalamotuberalis

Definition

Aus dem Ramus communicans posterior hervorgehende Arterie.

Grundlagen

Versorgung des anterioren Thalamusanteils. Bei Verschluss des Gefäßes lakunäre Syndrome (z. B. sensomotorische Hemiparese) oder neuropsychologische Defizite bis hin zur Abulie.

Arteria vertebralis

Definition

Paarig aus den ▶ Aa. subclaviae entspringende Arterien. Praevertebraler Verlauf entlang der Halsweichteile (V1-Abschnitt), intervertebraler

Verlauf durch die Foramina transversaria meist ab 6. Halswirbelkörper (V2-Abschnitt) bis zur Atlasschlinge (V3-Abschnitt) und nach Durchtritt durch das Foramen magnum intrakranieller Verlauf vor dem Hirnstamm (V4-Abschnitt) bis zur Mündung in die ► **Arteria basilaris** durch Zusammenfluss der beiden Aa. vertebrales.

Grundlagen

Gefäßabgänge: Rr. musculares, Rr. meningei, Aa. spinales anteriores und A. cerebelli posterior inferior.

Versorgung der Halsmuskeln (partiell), des oberen Rückenmarks, der Dura mater (Boden der hinteren Schädelgrube), der Medulla oblongata und des basalen Kleinhirns.

Häufig einseitig hypoplastische Anlage, teils ohne Anschluss an die ► **A. basilaris** und direktem Übergang in die ► **A. cerebelli posterior inferior**. Bei Verschlüssen häufig Infarkt der ► **A. cerebelli posterior inferior** mit posterolateralem Medulla-oblongata-Syndrom (► **Wallenberg-Syndrom**) und basalem Kleinhirninfarkt.

Bei kontralateral hypoplastischer A. vertebralis auch Infarzierungen in den A. basilaris versorgten Gebieten.

Arteria-radicularis-magna-Syndrom

Synonyme

Spinale Ischämie

Definition

Durch Verschluss der Arteria radicularis magna (größter der vorderen Radikulararterienäste, meist zwischen Th9 und Th12) hervorgerufene tief thorakale oder hoch lumbale (häufig komplette) Querschnittslähmung.

Grundlagen

Ätiologisch am bedeutsamsten sind Erkrankungen der Aorta (Aneurysma, Dissektion, schwere Arteriosklerose) und operative Eingriffe an der Aorta. Die Rückbildungstendenz ist schlecht.

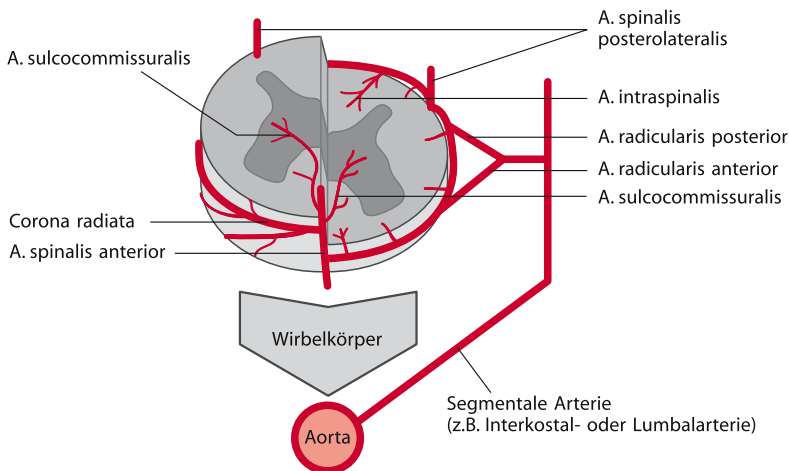
Arteria-spinalis-anterior-Syndrom

Synonyme

Spinale Ischämie

Grundlagen

Ein Verschluss der vorderen Rückenmarksarterie (kranial gebildet aus zwei Ästen der Aa. vertebrales, Zuflüsse aus dem Truncus thyrocervicalis, über die A. cervicalis ascendens,



Arteria-spinalis-anterior-Syndrom. Abb. 1: Arterielle Versorgung des Rückenmarks

meist in Höhe C 6/7 und aus der ► **A. radicularis magna** führt zum Arteria-spinalis-anterior-Syndrom mit spastischer Para- oder Tetraparese, dissoziierter Sensibilitätsstörung kaudal der Läsion und Blasen- und Mastdarmfunktionsstörung.

Arteria-spinalis-posterior-Syndrom

Synonyme

Spinale Ischämie

Grundlagen

Der Verschluss der Aa. spinales posteriores (paarige hintere Rückenmarksarterien, die aus den Aa. cerebelli posteriores inferiores entspringen und Zuflüsse aus den Radikulararterien erhalten) führt zur Hinterstrangstörung und Paraparese.

Arteria-sulcocommissuralis-Syndrom

Synonyme

Spinale Ischämie

Grundlagen

Durch Verschluss einer aus der A. spinalis anterior entspringenden Sulcocommissuralarterien resultierendes vaskuläres ► **Brown-Sequard Syndrom**.

Arteriae lenticulostriatæ

Synonyme

Rr. lenticulostriatæ, Rr. striae mediales et laterales, englisch: lenticulostriate arteries

Definition

Im proximalen Bereich der A. cerebri media abgehende Äste mit rein subkortikalen Versorgungsarealen.

Grundlagen

Versorgung des Putamens, des Genu capsulae interna, des Corpus nuclei caudati, des oberen

Anteils des Caput nuclei caudati und des vorderen Drittels des kaudalen Schenkels der Capsula interna.

Bei meist embolischem Verschluss der Aa. lenticulostriatæ resultiert ein striatokapsulärer Endstrominfarkt mit meist hochgradiger brachiofazialbetonter Hemiparese. Der Verschluss einzelner Äste ist dagegen meist mikroangiopathischer Genese und führt zu typischen lakunären Infarkten.

Arterie

► Arteria

Synonyme

Schlagader, englisch: artery

Definition

Blutgefäß im Hochdrucksystem mit Blutströmungsrichtung vom Herzen zum Gewebe. Im Vergleich zur Vene stabilere Wandstruktur.

Arteriitis temporalis (cranialis)

Synonyme

► **Riesenzellarteriitis** mit Befall großer Arterien

Definition

Die Arteriitis temporalis (AT) ist eine Form der ► **Riesenzellarteriitis**, welche vorrangig die A. carotis externa und ihre Äste betrifft, bei älteren



Arteriitis temporalis (cranialis). Abb. 1: Lokalbefund bei Arteriitis temporalis

Personen (über 50 Jahre) auftritt und typischerweise mit unspezifischen Allgemeinsymptomen einhergeht.

Diagnostik

Wichtigster diagnostischer Schritt zur Sicherung der Diagnose einer AT ist die Biopsie der A. temporalis. Aufgrund des diskontinuierlichen Befalls muss das Biopsat mindestens 2,5 cm lang sein! Bei 80–90% der Patienten mit histologisch gesicherter AT lassen sich in der farb-kodierten Duplexsonographie Stenosen und Verschlüsse der Externaäste sowie ein positives Halo-Zeichen (sonographische Signalauslöschung perivaskulär) nachweisen.

Diagnostische Kriterien der Arteriitis temporalis:

- Alter >50 Jahre
- Dauerkopfschmerzen (mit Claudicatio masticatoria)
- BSG \geq 50 mm/h
- Konstitutionelle Symptome (Inappetenz, Gewichtsabnahme, Fieber, Abgeschlagenheit, allgemeines Krankheitsgefühl)
- Sehstörungen
- ► **Polymyalgia rheumatica (PMR)**
 - Morgensteifigkeit der Gelenke
 - Symmetrische Arthralgien und Myalgien des Brust- oder Beckengürtels
- Promptes Ansprechen auf Kortikosteroide

Typische Laborbefunde:

- BSG-Erhöhung
- Erhöhung von Akute-Phase-Proteinen
 - CRP
 - α -1-Antitrypsin
 - α -2-Globulin
 - Haptoglobin
 - Orosomukoid
- Erhöhung von Blutgerinnungsparametern
 - Fibrinogen
 - Faktor VIII
- Nachgewiesene Antikörper
 - Antinukleäre Antikörper
 - Antimitochondriale Antikörper
 - Antithyroidantikörper
- Weitere Befunde
 - Hypochrome Anämie
 - Herabgesetzter Eisen-Kupfer-Quotient
 - Erniedrigte Komplementfaktoren (C3/C4)
 - Erhöhung des Angiotensin-converting-Enzyms (ACE)
 - Veränderte T₄/T₈-Ratio
 - Erhöhte Gewebezcytokinspiegel (PCR)

- Erhöhung von Endothelspiegeln
- Assoziation mit den Gewebeantigenen HLA-DR 4

Therapie

Die Indikation zur Therapie und die Dosisanpassung im weiteren Verlauf richtet sich nach klinischem Bild, dem sonographischen Befund und v. a. dem histologischen Nachweis einer Arteriitis. Zur Therapie- und Verlaufskontrolle eignet sich die Bestimmung von BSG und CRP.

gesichert

Therapie der ersten Wahl sind Kortikosteroide. Initial:

- bei klinisch, sonographisch oder histologisch sicherer AT: 60–80 mg täglich
- bei klinisch vorherrschender PMR ohne histologischem Nachweis einer AT: 20 mg täglich

Reduktion:

- nach 5–7 Tagen um 10 mg pro Woche, bis auf 20 mg täglich
- dann nicht mehr als 2 mg pro Monat

Zieldosis:

- 10 mg täglich
- bei der PMR innerhalb von Wochen, bei der AT in der Regel nach einem halben Jahr anzustreben

empirisch

Eine Kombination mit Immunsuppressiva hilft nur begrenzt bei der Einsparung von Kortikosteroiden. In Einzelfällen wurde ein Effekt auf die Steroiddosis durch Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin A und Cyclophosphamid beobachtet werden.

unwirksam/obsolet

Nichtsteroidale Antiphlogistika sind bei der AT unwirksam. Sie können bei der PMR gegeben werden.

Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin ist kontraindiziert, da die AT dann nicht mehr auf Kortikosteroide anspricht!

Nachsorge

In der Regel sollte die Behandlungsdauer zwischen 1 und 5 Jahren liegen, wobei eine höhere Rezidivrate bei unter 20 Monaten beobachtet wird [1]. Eine Beendigung der Kortikosteroidtherapie sollte erst bei klinischer Symptomfrei-

heit und normaler BSG und CRP für mindestens 12 Wochen erfolgen. In den ersten 3 Monaten sollte eine wöchentliche Kontrolle des klinischen Bildes und der Laborwerte erfolgen, da dort das Risiko eines Rezidivs am höchsten ist. Dabei korreliert im Langzeitverlauf der CRP-Wert (besser als die BSG) mit der Prognose der Erkrankung und dient als Hinweis auf mögliche Rezidive.

Prognose

Die Rezidivrate liegt bei 40–90% und ist während der Reduktionsphase im 1. Behandlungsjahr am höchsten, wobei eine initiale BSG von über 90 mm in der 1. Stunde ein hohes Risiko bedeutet. Komplikationen können alle Gefäße anderer Organsysteme betreffen (Aortendissektion, Myokard- und Mediastinalinfarkt, etc.). Patienten mit vorbestehender Arteriosklerose, höherem Lebensalter und einem nach 6 Monaten weiterhin hohen Bedarf an Kortikosteroiden sind besonders gefährdet.

Literatur

1. Berlit P (1992) Clinical and laboratory findings with giant cell arteriitis. *J Neurol Sci* III, 1–12

Arteriitis, isolierte des zentralen Nervensystems (IAN)

Synonyme

Isolierte Angiitis des zentralen Nervensystems (IAN)

Definition

Die IAN ist eine sehr seltene idiopathische, chronisch rezidivierende Angiitis kleiner und mittlerer zerebraler und/oder spinaler Gefäße.

Einleitung

Sie geht mit mononukleären entzündlichen Infiltraten mit Gefäßnekrosen und –stenosen, gelegentlich mit Granulomen einher. Klinisch tritt die variable Trias aus Enzephalopathie mit kognitiven Einbußen und Wesensänderung, Dauerkopfschmerzen und multifokalen Symptomen durch rezidivierende Ischämien auf.

Diagnostik

Entscheidend ist der neuroradiologische und histologische Nachweis der Angiitis. Während

die CT vollkommen unauffällig sein kann, finden sich in der MRT subkortikal und kortikal häufig vaskuläre Läsionen. Die zerebrale Angiographie weist in über 90% charakteristische multilokuläre Kalibersprünge und Abbrüche kleiner und mittlerer Gefäße nach, wobei die extrakraniellen Gefäße in der Regel normal sind.

Unbedingt muss der Ausschluss einer systemischen Angiitis/Kollagenose gemäß folgender Laboruntersuchungen erfolgen:

1. Systemische Entzündung
 - BSG, CRP
 - Immunelektrophorese
 - Komplement C3, C4
 - Differenzialblutbild
 - Zirkulierende Immunkomplexe
2. Kollagenkrankheiten
 - Auotantikörper (ANA, ggf. ds-DNA, SSA, SSB, u. a.)
 - Rheumafaktoren
3. Infektionen
 - Borrelienantikörper
 - Luesserologie
 - Kryoglobuline
 - Paraproteine
 - Liquor: Zellzahl, Gesamtprotein, IgG, IgA, IgM, oligoklonale Banden
4. Viszerale Beteiligung
 - Transaminasen
 - Kreatinin-clearance
 - Urin: Protein, Zylinder, Erythrozyten, Eosinophilie
5. Assoziierte Koagulationsstörungen
 - PT, PTT
 - Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipin, Lupus-Antikoagulanz)
6. Sonstige
 - Zytoplasmatische und perinukleäre anti-neutrophile Antikörper (c-ANCA und p-ANCA)

Schließlich muss eine medikamenten- oder infektassoziierte Vaskulitis sowie ein paraneoplastisches Geschehen ausgeschlossen werden. Eine offene Biopsie von leptomenigealem und parenchymatösem Gewebe sollte zur Diagnosesicherung bei Patienten mit mindestens 4 Monate andauernder typischer Symptomatik oder bei besonders schweren Verläufen erfolgen.

Therapie

Eine immunsuppressive Therapie ohne histolo-

gischem Nachweis der Vaskulitis ist ein Kunstfehler!

gesichert

Die IAN wird in der Regel nach dem ► **Fauci-Schema** behandelt.

- Initial: Cyclophosphamid 2 mg/kg KG täglich p. o. (Leukozyten nicht unter 1500) + Prednison 60 mg täglich
- Reduktion von Cyclophosphamid nach 1 Jahr um 25 mg alle 2–3 Monate; von Prednison nach 2–4 Wochen (nach BSG)
- Bei fulminantem Verlauf: Cyclophosphamid 4 mg/kg KG täglich i. v. + Prednison 30 mg/kg KG Bolus für 3 Tage, dann 15 mg/kg KG Bolus für 3 Tage

unwirksam/obsolet

Eine immunsuppressive Therapie, insbesondere durch Cyclophosphamid, darf nicht ohne den Ausschluss einer erregerbedingten Erkrankung begonnen werden.

Arteriitis, septische

Synonyme

Gefäßwandentzündung durch Erreger

Definition

Befall der Wand intrakranieller Arterien durch Bakterien oder Pilze.

Einleitung

Durch die entzündliche Reaktion kann es zur Gefäßwandnekrose, Wandruptur und Massenblutung kommen. Dabei kann sich ein infektionsbedingtes (sog. mykotisches) Aneurysma bilden, das an den basalen und intrazerebralen Arterien lokalisiert sein kann. Ursächlich sind septische Thrombembolien bei Endokarditis der Mitril- oder Aortenklappe, selten eine basale Meningitis per continuitatem, infizierte intraarterielle Katheter oder eine vorangegangene Angioplastie.

Diagnostik

Ein Erregernachweis kann durch mehrfache Entnahme von peripher venösem Blut in Blutkulturen erfolgen. Eine transösophageale Echokardiographie sichert die Diagnose von Klapvenvegetationen.

Therapie

Eine antibiotische Therapie richtet sich zum einen nach dem Erregernachweis in der Blutkultur und zum anderen nach dem klinisch führenden Symptom der septischen Arteriitis.

Arteriitis, zerebrale bei Lues

Definition

Eine spezifische zerebrale Arteriitis kann im 3. Stadium der Neurolyues (Lues cerebrospinalis) auftreten und geht mit einer Infektion der Vasa vasorum und obliterierender Gefäßwandentzündung einher.

Einleitung

Klinisch zeigen sich meist Hirninfarkte in den Versorgungsgebieten der betroffenen Hirnarterien. Vor allem bei ätiologisch unklaren zerebralen Ischämien oder bei betroffenen jungen Menschen muss eine Neurolyues ausgeschlossen werden.

Cave: Eine koinzidente HIV-Infektion mit bestehendem Immundefekt hat wesentlich kürzere Latenzzeiten bis zur Manifestation einer Neurolyues, als dies bei der Normalbevölkerung der Fall ist. So kann eine Lues cerebrospinalis bereits wenige Monate nach der Luesprimärinfektion auftreten.

Diagnostik

Beim Verdacht auf eine Lues cerebrospinalis ist der wichtigste diagnostische Marker die spezifische Luesserologie in Serum und Liquor. Neben relativ unspezifischen Parametern (TPHA, VDRL) gibt es auch hochspezifische, eine Lues beweisende Bestätigungsreaktionen (FTA-Abs-Test, 19S-IgM-Abs-Test). Allgemein entzündliche Veränderungen im Liquor sind in den späteren Stadien weniger ausgeprägt als in Stadium I-II, können jedoch noch vorhanden sein. Dabei sind intrathekale IgG- und IgM-Bildung ohne IgA typisch. Neuroradiologisch können sich multiple ischämische Läsionen und Gefäßverschlüsse (CT, MRT, MRA oder konventionelle Angiographie) finden.

Cave: Grundsätzlich sollte eine koinzidente HIV-Infektion ausgeschlossen werden, da ein positiver Befund entsprechende therapeutische Konsequenzen hat. Zusätzlich ist zu bedenken, dass bei einem bereits manifesten Immundefekt

falsch negative oder niedrig positive Befunde in der Luesserologie zu erwarten sind.

Therapie

gesichert

Eine sichere Behandlung erfolgt mit Penicillin G i. v. (2–3mal 10 Mega-IE oder 4mal 5 Mega-IE/Tag über 14–21 Tage). Bei Penicillinallergie können alternativ Doxycyclin (2mal 0,1 g/Tag i. v. für 4 Wochen), Erythromycin (4mal 500 mg/Tag p. o. für 4 Wochen) oder Ceftriaxon (2 g/Tag i. v. für 2–3 Wochen) eingesetzt werden, letzteres v. a. bei Schwangeren.

Cave: Nach der 1. Gabe von Penicillin kann es durch den Zerfall der Treponemen zur massiven Endotoxinfreisetzung (Jarisch-Herxheimer-Reaktion) kommen, die Fieber, Schüttelfrost und epileptische Anfälle hervorrufen kann und nicht mit einer Penicillinunverträglichkeitsreaktion verwechselt werden darf. Dann ist die Gabe von Prednison (40–60 mg i. v.) sinnvoll, sollte allerdings nicht prophylaktisch erfolgen. Bei HIV-Patienten mit positiver Luesanamnese, einer möglicherweise mangelhaften Lueserbehandlung und (schwach) nachweisbaren Luesantikörpern in Serum und Liquor sowie (geringen) entzündlichen Liquorentzündungen (Pleozytose, Eiweißerhöhung) sollte eine probatorische Penicillinbehandlung unter genauer klinischer und Liquorkontrolle durchgeführt werden, um eine aktive Neurolyues nicht zu übersehen.

Nachsorge

Nach Beendigung der ersten Penicillintherapie sollte nach einem halben Jahr eine Lumbalpunktion durchgeführt und eine zweite Behandlung nach gleichem Schema durchgeführt werden. Weitere Liquorkontrollen und ggf. auch weitere Penicillinzyklen können bei fraglichem Therapieerfolg (klinischer Verlauf und Liquorbefund) notwendig werden. Bei erfolgreich therapierten Patienten kann als „Narbe“ eine geringe Eiweißerhöhung und oligoklonales IgG im Liquor ohne weitere Therapiekonsequenz verbleiben.

Prognose

Bei erfolgreicher Therapie ist mit einer Besserung der Infarktsymptome zu rechnen. Allerdings muss bei neuauftretender Symptomatik ein Rezidiv bedacht werden, das nach bis zu

5 Jahren auftreten kann. Oder es handelt sich um eine Neuinfektion mit dem Erreger.

Arteriopathie, dilatative

Synonyme

Arterienerweiterung

Definition

Nicht entzündliche Erweiterung arterieller Gefäße, zum Teil mit Knick- (Kinking) und Schlingenbildung (Coiling).

Einleitung

- **Ätiologie:**
Häufig spontan, aber auch arteriosklerotisch bedingt durch langjährige arterielle Hypertonie oder bei Dysplasie-Syndromen (z. B. Marfan).
- **Vorkommen:**
Das Hirngefäßsystem betreffend häufig im extrakraniellen Verlauf von A. carotis interna und A. basilaris (Megadolichobasilaris), kann aber jedes Hirngefäß betreffen.
- **Symptomatik:**
Meist Zufallsbefund, Gefäßerweiterungen im Stromgebiet der A. basilaris können durch Turbulenzen bzw. Verlangsamungen des Blutflusses zur Ausbildung von Gerinnseln führen, die in der Folge symptomatisch werden können. Erweiterungen im Stromgebiet der A. carotis sind fast immer asymptomatisch und nicht mit einem erhöhten Infarktrisiko verbunden.

Diagnostik

- Duplexsonographie.
- Zerebrale Bildgebung mittels CT-/MR-Angiographie.
- Konventionelle Angiographie (DSA).

Therapie

- Keine kausale Therapie bekannt.
- Konsequente Blutdruckeinstellung.
- Bei symptomatischer Megadolichobasilaris sollte eine Sekundärprophylaxe mittels Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmern diskutiert werden.

Bewertung

Relativ selten, meist asymptomatisch.

Arteriosklerose**Synonyme**

Arterienverkalkung (umgangssprachlich)

Definition

Chronisch fortschreitende degenerative Veränderungen der Gefäßwand mit konsekutiver Wandverhärtung, Deformierung und Einengung des Gefäßlumens.

Einleitung

Arteriosklerotische Veränderungen können in fast allen Arterien auftreten.

Von zerebrovaskulärer Seite unterscheidet man

- Arteriosklerose der großen hirnvorsorgenden Gefäße (► **Makroangiopathie**)
- Arteriosklerose der kleinen, penetrierenden Hirngefäße (► **Mikroangiopathie**)

Die Genese der Arteriosklerose ist multifaktoriell und nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Man nimmt an, dass es durch das Zusammenspiel unterschiedlicher vaskulärer Risikofaktoren zu einer funktionellen und strukturellen Schädigung der Arterien kommt mit Ablagerung von Lipiden in der Gefäßwand.

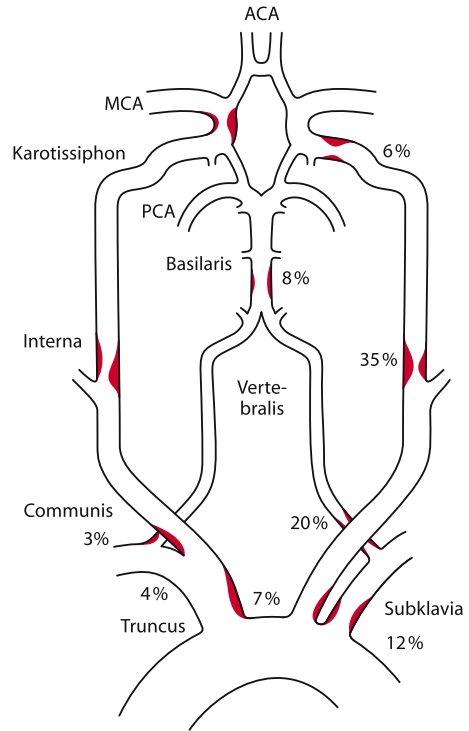
Zu den Risikofaktoren zählen:

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Hyperlipidämie (oxidiertes LDL-Cholesterin)
- Hyperhomocysteinämie
- höheres Lebensalter.

Arteriosklerose wird symptomatisch durch hämodynamischen Blutflussabfall an Stenosen (selten), Gefäßverschluss oder Embolien ausgehend von der arteriosklerotischen Plaque (häufig).

Prädilektionsstellen zerebrovaskulärer Gefäßveränderungen sind vor allem Gefäßabgänge, wo es zu Turbulenzen im Blutfluss kommen kann (Häufigkeiten in %):

- Karotisbifurkation (35%)
- A. vertebralis (20%)
- A. subclavia (12%)
- A. basilaris (8%)



Arteriosklerose. Abb. 1: Prädilektionsstellen der Arteriosklerose im Bereich der extra- und intrakraniellen Arterien

- Karotissiphon (6%).

Auslöser für Gefäßverschluss und Mikroembolien sind nach derzeitigem Konzept die Plaqueruptur (Einreißen der lumenwärts gerichteten fibrösen Kappe) mit Thrombozytenaktivierung und Thrombusbildung. Solche sog. „instabilen Plaques“ weisen entzündliche Veränderungen auf, mit T-Lymphozyten, aktivierten Makrophagen, Expression von Metalloproteinasen und Tissue-factor. Als Ursache der inflammatorischen Veränderungen in Plaques werden eine Immunantwort gegen Lipoproteine und auch infektiöse Erreger, wie Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori und Cytomegalievirus diskutiert.

Diagnostik

- Anamnese mit Evaluierung des Risikofaktorsprofils.

- Extra- und intrakranielle Duplexsonographie zur Darstellung der Gefäßmorphologie und Flussverhältnisse.
- In indizierten Fällen zerebrale Bildgebung mit indirekter Darstellung der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen durch
 - CT-Angiographie
 - MR-Angiographie
 - Konventionelle zerebrale Angiographie (DSA).

Therapie

Eine zentrale Bedeutung kommt der Identifikation und Behandlung der vaskulären Risikofaktoren zu.

Von therapeutischer Seite aus ist auch eine Differenzierung in symptomatische und asymptomatische arteriosklerotische Gefäßveränderungen sinnvoll. Das Risiko, dass eine arteriosklerotische Gefäßveränderung symptomatisch wird, ist unter anderem abhängig vom Grad der Stenose.

gesichert

1. Sowohl für die symptomatische als auch asymptomatische Arteriosklerose bedeutsam sind eine strenge Einstellung von
 - Blutdruck (Systole <140 mmHg, Diastole <90 mmHg)
 - Blutzucker (Nüchtern-Blutzucker <110 mg/dl, HbA1c <6,0%)
 - Blutfetten (Arterioskleroserisiko umgekehrt proportional zum LDL-Cholesterinspiegel) durch diätetische und medikamentöse Maßnahmen (z. B. HMG-CoA-Reduktasehemmer).
 2. Gefäßchirurgische Verfahren

Unter Berücksichtigung der Datenlage aus den Studien NASCET, ECST können momentan folgende Empfehlungen gegeben werden:

 - Symptomatische Arteriosklerose

Eine A. carotis interna-Stenose $\geq 70\%$, die ischämische zerebrale oder okuläre Symptome innerhalb der letzten 6 Monate verursacht hat, ist eine gesicherte Indikation für eine Thrombendarterektomie. Die NNT (number needed to treat) um einen ipsilateralen Schlaganfall zu verhindern ist 17. Die Komorbidität sollte eine Lebenserwartung von etwa 5 Jahren zulassen. Zur dilatativen Angioplastie extra- und intrakranieller Gefäße mittels
- Ballon und ggf. Stent-Anlage gibt es bislang keine ausreichende Datenlage, sodass diese momentan nur im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt werden sollten.
- Asymptomatische Arteriosklerose

Die einzig vorliegende Studie, die für eine Thrombendarterektomie bei asymptomatischen Stenosen $>60\%$ spricht, ist die amerikanische ACAS Studie. Die NNT ist jedoch hoch mit 100, zudem wird die Studie kritisiert wegen der aus den 2-Jahresbeobachtungen extrapolierten, und nicht tatsächlich erhobenen 5-Jahresprognose. Überwiegend wird deshalb derzeit bei asymptomatischen Stenosen die Operation nicht empfohlen. Kann-Indikationen sind filiforme Karotisstenosen $>90\%$ und progrediente Karotisstenosen.
3. Thrombozytenaggregationshemmer
 - Symptomatische Arteriosklerose

Bei neurologischen Symptomen durch eine Arteriosklerose (TIA, Schlaganfall, Amaurosis fugax) haben Thrombozytenaggregationshemmer eine gesicherte Indikation. Dies gilt auch postoperativ nach Karotisoperationen (s. o.):

 - Acetylsalicylsäure (100 mg täglich)
 - Clopidogrel (75 mg täglich)
 - Ticlopidin (2x250 mg täglich), cave: Neutropenien
 - Kombination von ASS und Dipyridamol (z. B. ASS 25 mg plus Dipyridamol 200 mg 2x/tgl.)
 - Asymptomatische Arteriosklerose

Gesunde Menschen sollten keine Thrombozytenaggregationshemmer zur Schlaganfallprophylaxe einnehmen, da die Risikoreduktion für Ischämien durch eine geringe Hirnblutungszunahme aufgewogen wird. Bei Nachweis einer Arteriosklerose (z. B. in der Duplexsonographie) bzw. erhöhtem Risikoprofil (z. B. Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie) werden häufig die Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe zugrundegelegt (s. o.), so in den Richtlinien der amerikanischen Diabetesgesellschaft.
 4. Cholesterinsenkende Medikamente, insbesondere HMG-CoA Reduktasehemmer (Statine, CSE-Hemmer) und Statine senken das Schlaganfallrisiko. Durch Studien erwiesen

ist dies bislang nur bei Patienten mit gleichzeitiger koronarer Herzkrankheit.

empirisch

Hyperhomocysteinämie:

Durch die tägliche Einnahme von 5 mg Folsäure – zum Teil auch in Kombination mit Pyridoxin (Vitamin B₆) – kann ein erhöhter Homocysteinspiegel gesenkt werden. Es ist bislang noch unklar, ob eine erfolgreiche Behandlung der Hyperhomocysteinämie – sei es durch Folsäuresubstitution oder beispielsweise auch diätetisch – mit einer Reduktion arteriosklerotischer Veränderungen verbunden ist.

Nach momentaner Studienlage gibt es keine Empfehlung für eine antibiotische Therapie zur kalkulierten Behandlung der möglicherweise infektiösvermittelten Arteriosklerose.

unwirksam/obsolet

Pentoxifyllin.

Nachsorge

Regelmäßige duplexsonographische Verlaufskontrollen (z. B. halbjährlich).

Prognose

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz arteriosklerotischer Veränderungen. Die Optimierung des Risikofaktorprofils ist entscheidend für die Prognose.

Diätetik/Lebensgewohnheiten

- Kochsalzrestriktion in der täglichen Nahrung zur adjuvanten Blutdrucksenkung.
- Konsequente Nikotinabstinenz.
- Gewichtsnormalisierung.
- Ausdauersport.

Arthritis

Einleitung

Eine Arthritis mit Beteiligung des zentralen oder peripheren Nervensystems kann zum einen bei der ► **chronischen Polyarthrit**is, zum anderen bei der ► **rheumatoiden Arthritis** auftreten.

Arylsulfatase A

Definition

Sulfatabspaltendes Enzym (Sulfatidase), dessen Fehlen Ursache der metachromatischen ► **Leukodystrophie** ist.

Ascorbinsäure

Synonyme

Vitamin C

Vorkommen

L-Ascorbinsäure wird von höheren Pflanzen und Tieren aus D-Glukose synthetisiert. Menschen sind nicht zu ihrer Synthese fähig. Bei Pflanzen sind alternative Wege zur Ascorbinsäure möglich, Mikroorganismen bilden und benötigen sie nicht. Der Tagesbedarf beträgt ca. 75 mg für den Erwachsenen. Zu den wichtigsten Nahrungsmitteln mit L-Ascorbinsäure gehören Gemüse, insbesondere verschiedene Kohlarten und Kartoffeln sowie Zitrusfrüchte. Der Gehalt liegt zwischen 0,02 und 1,7%. Von gewisser therapeutischer Bedeutung sind Hagebutten, Ebereschen und Sanddornfrüchte. Auch in tierischen Organismen ist L-Ascorbinsäure verbreitet, jedoch in geringer Konzentration. Den höchsten Gehalt haben jeweils die Organe mit endokriner Funktion.

Wirkungen

Vitamin C ist an biochemischen Redoxsystemen beteiligt. Über Redoxprozesse hinaus gibt es aber auch Wirkungen der Ascorbinsäure, deren Mechanismus noch völlig unbekannt ist. Die wichtigsten Wirkungen der Ascorbinsäure sind deren Funktion als Radikalfänger sowie deren Beteiligung an mikrosomalen Hydroxylierungsreaktionen. Außerdem begünstigt Vitamin C die Eisenresorption durch Reduktion zu Fe²⁺. Ascorbinsäure hemmt die Nitrosaminbildung aus Nitrit und sekundären Aminen und hat Einflüsse auf das Immunsystem und endokrine Regelsysteme, die z. Zt. noch nicht vollständig erklärt werden können.

Resorption

Ascorbinsäure wird dosisabhängig begrenzt hauptsächlich im Duodenum und proximalen Jejunum, aber auch bereits über die Mund-

schleimhaut resorbiert. Mit steigender Dosis sinkt die Resorptionsrate. Sie liegt nach peroraler Gabe in einer Dosis von z. B. 180 mg/d noch zwischen 80 und 90%, nach 3 g bei ca. 40% und nach 12 g nur noch bei 16%. Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora überwiegend zu organischen Säuren und CO₂ abgebaut. Der Resorptionsmechanismus unterliegt beim Menschen einem Carrier- und Na⁺-abhängigen aktiven Transport, der den Gesetzen der Sättigung folgt. Im Plasma ist Ascorbinsäure zu etwa 24% an Eiweiß gebunden. Die Verteilung im Organismus ist sehr unterschiedlich. Besonders reich an Vitamin C sind beim Menschen die Nebennieren, Hypophyse, Retina, Milz, Leber, Lunge und das Gehirn. Ascorbinsäure wird ebenfalls über einen aktiven Transportmechanismus diaplazentar auf den Fötus übertragen. Neugeborene verfügen über einen höheren Ascorbinsäurespiegel als die Mutter. Beim gesunden Erwachsenen wird der maximale metabolische turnover von 40–50 mg/d bei Plasmakonzentrationen von 0,8–1,0 mg/dL erreicht. Die biologische Halbwertszeit beim Menschen liegt je nach Zufuhr zwischen 10 und 30 Tagen.

Elimination

Ascorbinsäure wird beim Menschen entweder über eine reversible Oxidation zu Dehydroascorbinsäure oder zu Oxalsäure und L-Threonsäure abgebaut. Nach physiologischen Dosen sind neben unveränderter Ascorbinsäure (10–20%), Dehydroascorbinsäure (ca. 20%), Dioxogulonsäure (ca. 20%) und Oxalsäure (ca. 40%) die wesentlichen mit dem Urin ausgeschiedenen Metabolite. Der Abbau zu CO₂ und die anschließende Abatmung sind beim Menschen bei üblicher Dosis zu vernachlässigen. Bei Zufuhr sehr hoher Dosen wird der größte Teil als nichtmetabolisierte Ascorbinsäure durch die Nieren eliminiert, der Anteil an CO₂ steigt an und die Oxalatausscheidung erreicht eine Sättigung.

Anwendungsgebiete

Gesichertes Anwendungsgebiet ist die Prävention und Therapie von Ascorbinsäuremangelzuständen verschiedener Ursachen, soweit sie ernährungsmäßig nicht behoben werden können. Der klinisch-chemisch gesicherte Vitamin C-Mangel kann auftreten bei: Fehl- und Mangelernährung, dessen klassische Symptome sich

als Skorbut äußert, sowie bei Malabsorption und Dialysepatienten. Nach schweren Infektionen, Traumen, bei längerfristiger parenteraler Ernährung sowie bei Methämoglobinämie im Kindesalter und bei seltenen angeborenen Stoffwechselstörungen kann ebenfalls ein Mangel auftreten, der eine Therapie erfordert. Therapieversuche bei Cystinurie waren ebenso erfolgversprechend wie bei Infektionen zur Immunmodulation. Als Radikalfänger kommt Vitamin C ebenfalls eine besondere Bedeutung zu.

Dosierung und Art der Anwendung

Zur Prophylaxe des Vitamin C-Mangels werden täglich p. o. Gaben von 50–200 mg Ascorbinsäure empfohlen. Zur Therapie sind p. o. Gaben von 200–1.000 mg erforderlich. Bei parenteraler Applikation, z. B. bei parenteraler Ernährung, sollten 200–500 mg Ascorbinsäure/d zugeführt werden. Bei akut toxisch bedingter Methämoglobinämie werden 500–1.000 mg i. v. verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen

Gelegentlich treten nach Einzeldosen von mehr als 1 g kurz anhaltende osmotische Diarrhoen auf, begleitet von entsprechenden abdominalen Symptomen; bei 10 g und mehr fast immer.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Absolute Gegenanzeigen sind nicht bekannt. Relative Gegenanzeigen bestehen bei Oxalat-Urolithiasis und Eisen-Speichererkrankungen wie Thalassämie, Hämochromatose.

Überdosierung

Keine.

Aspergillose

Definition

Systemische Infektionskrankheit mit *Aspergillus* Spezies.

Einleitung

Häufigster Krankheitserreger ist *Aspergillus fumigatus* (selten *A. niger*, *A. flavus*), der in Getreide, Heu oder bei Haustieren auftritt und primär zu Infektionen der Lunge führt. Bei hämatogener Aussaat ist besonders bei immunsuppri-

mierten Patienten (z. B. ► **AIDS**) die Entwicklung einer ZNS-Aspergillose möglich (Pilzenzephalitis).

Es kann innerhalb weniger Tage zur Durchwanderung des Gehirns mit Aspergillen mit Entstehung von Granulomen und ► **Abszessen**, sowie zur Infiltration der zerebralen Gefäße mit thrombotischen Verschlüssen und intrazerebralen Massenblutungen kommen. Trotz Behandlung besteht eine Mortalität von über 90%.

Aspiration

Definition

Eindringen flüssiger oder fester Stoffe in die Atemwege mit zeitweiliger teilweiser oder kompletter Verlegung.

Einleitung

Ursache einer Aspiration können fehlende Schutzreflexe bei Bewusstlosen, Narkoseeinleitung bei nicht nüchternen Patienten, Überblähung des Magens oder Erbrechen, z. B. bei Ileus, nach Apoplex, Epilepsie, Barbituratvergiftung oder Aspiration von Wasser bei Ertrinkenden sein. Zu chronischen Aspirationen kommt es z. B. bei Schluckstörungen verschiedener Genese (z. B. infolge Bulbärparalyse bei ALS oder Hirnstamminfarkten, bei Myasthenie und Muskeldystrophien), bei Ösophagusachalasie oder ösophagotrachealer Fistel.

Die Folge der Verlegung der Atemwege ist eine Hypoxie, evtl. eine Aspirationspneumonie bis hin zu einem ARDS.

Differenzialdiagnose

Hypoxie oder Pneumonien anderer Genese.

Prophylaxe

Präoperativ mindestens 6-stündige Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz und Gabe von Antazida, bei Eingriffen an nicht nüchternen Patienten evtl. Absaugen des Mageninhalts. Bei Risikopatienten rasche Narkoseeinleitung mit schnell wirkenden Einleitungsanästhetika und Verzicht auf Maskenbeatmung. Patient in Oberkörperhochlagerung.

Bei Schluckstörungen logopädische und diätetische Maßnahmen und optimale Lagerung der Patienten, evtl. parenterale Ernährung.

Therapie gesichert

Akut: Tracheale Absaugung, evtl. unter Bronchoskopie und sofortige antibiotische Prophylaxe mit Breitbandantibiose, die v. a. auch gram-negative Erreger abdeckt, Röntgen-Thorax. Mikrobiologische Untersuchung des Trachealsekretes und daraufhin Umstellung der Antibiose nach Antibiogramm. Untersuchung der Blutgase, Atemgymnastik und Physiotherapie, insbesondere Klopfmassagen, evtl. Sekretolytika, Magensonde oder parenterale Ernährung und bei möglicher Entwicklung einer Schocklunge frühzeitige Beatmung.

Bei Schluckstörungen zusätzlich Therapie der Grunderkrankung.

Nachsorge

Verlaufskontrolle anhand des Röntgen-Thorax und evtl. der Blutgase, sowie evtl. weitere Untersuchung des Trachealsekrets.

Prognose

Abhängig von Grunderkrankung, der Schwere der Aspiration, der Therapie und der allgemeinen Konstitution des Patienten.

ASS (Acetylsalicylsäure)

Synonyme

Aspirin

Zubereitungen

Orale Applikation: Tabletten in einer Dosierung von 50–500 mg.

Parenterale Applikation: Injektionslösung mit 1000 mg Acetylsalicylsäure (Aspisol®).

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Aspirin®, Aspisol®, ASS 100/500®, Aspro 320®. In Kombination mit ► **Dipyridamol**: Aggrenox®.

Wirkungen

Thrombozytenaggregationshemmung, Analgetikum, Antipyretikum, Antiphlogistikum.

Grundlage hierfür ist eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase, was zu einer verminderten Prostaglandin- und Thromboxan A₂-Synthese führt.

Pharmakologische Daten

HWZ: 15 min., Metabolite dosisabhängig 3–22 Stunden.

Anwendungsgebiete

- Thrombozytenaggregationshemmung zur Sekundärprophylaxe zerebraler Ischämien (z. B. im Rahmen einer Makro- oder Mikroangiopathie, aber auch bei Vorhofflimmern und Kontraindikation für eine orale Antikoagulationstherapie).
- Therapie der instabilen Angina pectoris, bei akutem Herzinfarkt und als Reinfarktprophylaxe.
- Therapie des akuten Migräneanfalls (Aspisol[®] 1000 mg i. v.).
- Bei leichten bis mittelstarken Schmerzen, Fieber, Entzündungen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

Dosierung/Anwendung

- Thrombozytenaggregationshemmung beim Schlaganfall: Derzeit werden 75–325 mg/die zur Sekundärprophylaxe empfohlen. In placebokontrollierten Studien mit ausreichender Fallzahl wurden niedrige, mittlere und höhere Dosierungen miteinander verglichen. Man geht davon aus, dass bei den meisten Patienten ASS-Dosen ≥ 30 mg/die wirksam sind. Daten zur Wirksamkeit von ASS in der Akutphase (0–6 Stunden) eines Schlaganfalls fehlen. ASS innerhalb von 48 Std. nach Schlaganfall senkt frühe Rezidive (in den ersten 14 Tagen) um 1,2% bei einer sehr geringen, nichtsignifikanten Zunahme sekundär hämorrhagischer Infarkte.
- Unterschiedliche Dosierungen für die Anwendungsgebiete Analgesie, Fiebersenkung und antirheumatische Therapie (500–2000 mg/die).
- Zur Prophylaxe und Therapie koronarer Ereignisse: 100 mg/die, teilweise in Kombination mit Clopidogrel.
- Zur Prophylaxe bei ► **Arrhythmie**, absolute 300 mg tgl.

Unerwünschte Wirkungen

- Insbesondere Blutungen
Intrakraniell: v. a. Parenchymblutungen, ein-geblutete Infarkte, subdurale Hämatome.
Extrakraniell: v. a. Gastrointestinaltrakt. Gesichert: Zunahme der Häufigkeit gastrointestinaler Blutungen mit höherer Dosierung.

- Asthma.
- Allergie.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Siehe Fachinformation.

Wechselwirkungen

Siehe Fachinformation.

Astrozytome

Definition

Astrozytome sind Gliome astrozytärer Herkunft, d. h. die Tumorzellen zeigen Eigenschaften astrozytärer Zellen. So exprimieren sie z. B. das saure Gliafaserprotein GFAP, welches immunhistochemisch in astrozytären Gliazellen nachgewiesen werden kann.

Einleitung

Astrozytome sind eine heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlicher Biologie, Malignität und Prognose, die nach der WHO-Klassifikation für Gehirntumoren [1] eingeordnet werden und insgesamt etwa 20% der primären intrakraniellen Tumoren ausmachen [2].

Die gutartigsten Astrozytome sind die pilozytischen Astrozytome, WHO-Grad I. Diese sind differenzierte Tumoren des Kindes- und Jugendalters, die infratentoriell oder in Mittellinienstrukturen auftreten und nach chirurgisch kompletter Resektion, wenn diese möglich ist, nicht rezidivieren und insofern biologisch und klinisch eine Sonderstellung einnehmen.

Differenzierte Astrozytome, WHO-Grad II, sind histologisch fibrilläre, protoplasmatische oder gemistozytische Astrozytome, die makroskopisch und radiologisch selten relativ scharf begrenzt und häufiger diffus infiltrativ sind. Diese Tumoren können eine maligne Progression durchmachen und dann als anaplastisches Astrozytom oder als ► **Glioblastom** rezidivieren. Sie betreffen überwiegend jüngere Erwachsene und können durch zerebrale Anfälle, Hirndruckzeichen und/oder neurologische fokale Symptome auffällig werden. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung eines differenzierten Astrozytoms liegt bei 7 bis 8 Jahren [2].

Anaplastische Astrozytome, WHO-Grad III können de novo oder nach maligner Progress-

sion eines initial differenzierten Astrozytoms auftreten. Es handelt sich um maligne Tumoren mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und einer mittleren Lebenserwartung nach Diagnosestellung von 2 bis 4 Jahren. Das bösartigste Gliom, das Glioblastom, ist ebenfalls oft ein Tumor astrozytärer Herkunft. Alte Klassifikationsschemata ordnen diesen Tumor z.T. als Astrozytom Grad IV ein. Diese Einteilung ist durch die WHO-Klassifikation überholt [1], welche die klinisch relevante Tatsache berücksichtigt, dass Glioblastome in Einzelfällen oligodendrogialer Herkunft sein können. Histologische und klinische Varianten astrozytärer Gliome sind das seltene pleomorphe Xanthoastrozytom, PXA (WHO-Grad II oder selten Grad III), das (intraventriculäre) subependymale Riesenzellastrozytom (WHO-Grad I), welches für die tuberöse Sklerose pathognomonisch ist, und die diffuse ► **Gliomatosis cerebri**, die mehrere Lobi beider Hemisphären und infratentorielle Gehirnteile betrifft [2]. Das Oligoastrozytom soll bei den ► **Oligodendrogliomen** besprochen werden. Spinale Astrozytome werden unter ► **Gliom, spinale** besprochen.

Diagnostik

Die diagnostische Methode der Wahl ist das Kernspintomogramm, welches die Ausdehnung des Tumors und des möglichen Ödems genau darstellt und über eine Kontrastmittelaufnahme der Läsion einen Hinweis auf eine mögliche Anaplasie gibt. Eine für Oligodendrogliome fast pathognomonische Kalzifikation ist allerdings im CT besser darstellbar.

Pilozytische Astrozytome, WHO-Grad I, sind inhomogene, z. T. zystisch, z. T. fokal Kontrastmittel aufnehmende, in der Regel scharf begrenzte Prozesse. Differenzierte Astrozytome, WHO Grad II, nehmen kein Kontrastmittel auf, zeigen häufig keine scharfen Grenzen und stellen sich in der T1-Wichtung oft signalhy-pointens oder isointens, in der T2 Wichtung stark hyperintens dar. Anaplastische Astrozytome weisen eine fokale oder ausgedehnte, inhomogene Kontrastmittelaufnahme auf, es findet sich fast immer ein perifokales Ödem.

Bei Prozessen, die chirurgisch nicht risikoarm anzugehen sind, wird als diagnostische Methode der Wahl die Gewebegewinnung durch eine stereotaktische Biopsie erfolgen. Die Biopsie kann u. U. dann unmittelbar mit einer Thera-

piemaßnahme kombiniert werde, z. B. der Implantation von Radionukleotiden in die Läsion zur interstitiellen Brachytherapie (s. u.).

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der präzisen histopathologischen Zuordnung und ist abhängig vom Tumorgrad nach der WHO-Klassifikation, von der Lokalisation des Tumors und von Alter und Zustand des Patienten.

gesichert

Von den Therapiemodalitäten Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und ausschließlich symptomatische Therapie ist lediglich die Strahlentherapie im Rahmen einer randomisierten, prospektiven Untersuchung geprüft und als wirksam bewiesen worden und dies nur für maligne Gliome, hier also für anaplastische Astrozytome, WHO-Grad III [3].

empirisch

Dennoch besteht ein breiter Konsens über die differenzierte, multimodale Therapie der Astrozytome:

Pilozytische Astrozytome sind bei makroskopisch kompletter Resektion chirurgisch kurativ behandelbar [4]. Sie sollen deshalb, wenn möglich, reseziert werden. Ein malignes Rezidiv ist eine absolute Rarität; deshalb ist aus Sicht der Autoren auch bei makroskopisch inkompletter Resektion eine abwartende Haltung unter regelmäßigen klinischen und radiologischen Kontrollen unbedingt möglich. Eine Indikation zur postoperativen Radiatio besteht beim pilozytischen Astrozytom deshalb nicht.

Die Indikation zur operativen Resektion eines differenzierten Astrozytoms, WHO-Grad II, wird gestellt,

- wenn der Tumor nicht diffus infiltrativ wächst und wenn er ohne vorhersagbares neues neurologisches Defizit (weitgehend) reseziert werden kann,
- wenn eine lebensbedrohliche Raumforderung ein operatives Debulking erfordert,
- wenn eine medikamentös therapierefraktäre symptomatische Epilepsie eine Resektion unter epilepsiechirurgischen Kriterien notwendig macht oder
- wenn eine radiologisch dokumentierte Größenzunahme bei zuvor abwartender Haltung eine Änderung der Tumorbiologie vermuten lässt [2,5].

Eine primäre konventionelle externe Strahlentherapie kommt nur dann in Betracht, wenn die Größenprogredienz eines nicht operativ angehbaren Astrozytoms zunehmende neurologische Störungen verursacht [2,5].

Die interstitielle Radioneurowirurgie, welche am Ort der stereotaktisch implantierten Radionukleotide eine lokale Strahlennekrose genau kalkulierter Ausdehnung hinterlässt, ist v. a. bei chirurgisch nicht gut angehbaren, umschriebenen Prozessen, z. B. im Hirnstamm, eine schonende, effiziente alternative Therapiemethode, die von einigen Autoren auch zur Nachbehandlung eines Tumorrestes (<3.5 cm im größten Durchmesser) nach operativer Resektion empfohlen wird [5].

Die Wirksamkeit einer postoperativen Strahlentherapie ist beim differenzierten Astrozytom unbewiesen, eine neurotoxische Spätfolge auch bei moderner Strahlentherapie dagegen nicht auszuschließen; deshalb besteht aus Sicht der Autoren keine Indikation zur konventionellen Nachbestrahlung eines Tumorrestes nach Operation eines differenzierten Astrozytoms [2]; dieser sollte klinisch und kernspintomographisch alle 6 Monate nachbeobachtet werden.

Anaplastische Astrozytome, WHO-Grad III, werden wenn möglich, weitgehend operativ reseziert, mit einer Gesamtdosis von 55–60 Gy in Einzelfraktionen von 1,8–2 Gy lokal nachbestrahlt und in den Kliniken der Autoren mit einer Chemotherapie nach ► **PCV-Schema** behandelt [2].

Trotz fehlender prospektiver Studien zur Wirksamkeit einer Operation basiert der Konsens für dieses Vorgehen auf mehreren Ergebnissen:

- Die Größe bzw. das Vorhandensein eines Tumorrestes nach Operation beeinflusst signifikant die Überlebenszeit [6].
- Über die Operation ist eine sichere histologische Zuordnung und damit Planung der postoperativen Therapie möglich.
- Mit den heute verfügbaren Operationstechniken liegt die permanente operationsbedingte Morbidität bei ca. 3% und die Operationsmortalität bei ca. 1% [5].

Die Strahlentherapie ist bewiesenermaßen lebensverlängernd [2]. Die Daten für die Wirksamkeit einer nitrosoharnstoffbasierten Chemotherapie [7,8] sind durch neueste Daten einer großen britischen Multicenter-Studie relativiert worden, die zwar einen Trend zugunsten von

mit PCV behandelten Patienten mit anaplastischen Astrozytomen, aber keinen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil ergab [9]. In der Rezidivsituation kann bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand mit operativ gut angehbarem Rezidivtumor eine neuerliche Operation erwogen werden. Es besteht in Deutschland für die Rezidivsituation eine Indikation für das orale Chemotherapeutikum Temozolomide (Temodal®), mit dessen Einsatz in einer unkontrollierten multizentrischen Therapiestudie eine mediane Überlebenszeit nach Diagnose des Tumorzidivs bei anaplastischen Astrozytomen von 13,4 Monaten erzielt wurde [10]. Temozolomide ist bis auf seltene Thrombozytopenien vergleichsweise gut verträglich und beeinträchtigt die Lebensqualität praktisch nicht.

Nachsorge

Patienten nach Ersttherapie eines Astrozytoms müssen im Rahmen einer Tumornachsorge regelmäßig betreut werden, da in der Rezidivsituation spezifische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (s. o.).

Die Autoren empfehlen Patienten nach incompletter Resektion eines pilozytischen Astrozytoms, WHO-Grad I, im ersten Jahr halbjährliche, dann jährliche MR-tomographische und klinische Verlaufskontrollen, Patienten mit differenzierten Astrozytomen, WHO-Grad II, und mit anaplastischen Astrozytomen, WHO-Grad III, halbjährliche Kontrollen. Neurologische Symptome, Zephalgien oder eine Veränderung im Rahmen einer symptomatischen Epilepsie müssen unmittelbar zu einer bildgebenden Kontrolluntersuchung führen.

Literatur

1. Kleihues P, Cavenee W (Hrsg.) (2000). Tumors of the Nervous System. WHO Classification of Tumours. IARC Press, Lyon.
2. Schlegel U, Westpahl M (Hrsg.) (1998). Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart New York.
3. Walker MD, Green SB, Byar DP et al. (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosureas for the treatment of malignant gliomas after surgery. *New Engl J Med* 303:1323–1329.
4. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR (1997). Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histologic type. *J Neurooncol* 31:273–278.
5. Peraud A, Kreth FW, Siefert A et al. (2001) Niedermaligne Gliome. In: Tumorzentrum München (Hrsg.) Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. Empfehlungen zur Diagnostik,

Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York.

6. Albert FK, Forsting M, Sartor K et al. (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34:45–60.
7. Levin VA, Silver P, Hannigan J et al. (1990) Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 18:321–324.
8. Hildebrandt J, Sahnoud T, Mignolet F et al. (1994) Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. *Neurology* 44:1479–1483.
9. Thomas DGT, Bleehan NM, Roberts JT et al. (1998) MRC randomised trial of adjuvant chemotherapy in high grade glioma (HGG)–BR05. *J Neuro Oncol* 39:102.
10. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R et al. (1999) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 17:2762–71.

einem erhöhten Thrombembolierisiko verbunden.

- **Klinik**

Im Allgemeinen ist das Risiko für venöse Thrombosen gegenüber dem Risiko arterieller Thrombosen deutlich erhöht. Venöse Thrombosen können bei Vorhandensein eines kardialen Rechts-Links-Shunts (z. B. offenes Foramen ovale, ► PFO) zu einer paradox-embolisch bedingten zerebralen Ischämie führen.

Diagnostik

- Anamnese (thrombembolische Ereignisse).
- AT III-Bestimmung im Rahmen einer Thrombophilie-Diagnostik (Speziallabors).

Therapie gesichert

AT III-Substitution bei Thrombosegefährdung.

empirisch

Antikoagulation bei nachgewiesenem kardialen Rechts-Links-Shunt, in allen anderen Fällen individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung.

unwirksam/obsolet

Wirkung von endogenem und exogenem Heparin bei AT III-Mangel vermindert.

Prognose

Langfristig kommt es bei fast allen Patienten zu thrombembolischen Ereignissen.

AT III-Mangel

Synonyme

Antithrombin-III-Mangel

Definition

Antithrombin III zählt zu den Inhibitoren des Gerinnungssystems. Ein Mangel führt zu einer Steigerung der physiologischen Gerinnung.

Einleitung

- **Ätiologie**
 - Angeboren (erbliche AT III-Dysproteinämie): Häufigkeit 1/2000, autosomal-dominant vererbt.
 - Erworben: Verminderte Synthese (Leberzirrhose), erhöhter Verbrauch (Verbrauchskoagulopathie), erhöhter Verlust (Nephropathie, exsudative Enteropathie).
- **Pathomechanismus**

Durch Bildung eines Thrombin-Antithrombin-III-Komplexes sowie Hemmung der an der Blutgerinnung beteiligten Proteasen (aktivierte Faktoren IXa – XIIa) wird eine überschießende Thrombinaktivierung verhindert. Ein Antithrombin III-Mangel ist daher mit

Ataktische Atmung

Definition

Irreguläres Atemmuster mit verlangsamter Frequenz, unterschiedlich tiefen Atemzügen und unvermittelten Atempausen.

Einleitung

Ataktische Atmung findet man bei Läsionen des kaudalen Pons und/oder der rostralen Medulla oblongata. Ursachen sind foraminale Einklemmungen durch Tiefertreten der Kleinhirntonsillen bei infratentorieller Drucksteigerung nach Blutungen, ischämischen Infarkten und Tumoren, bei Schädel-Hirn-Traumata, durch Hirnstammenzephalitiden oder Demyelinisierungen.

Differenzialdiagnose

► Cheyne-Stokes-Atmung, ► Cluster-Atmung.

Prophylaxe

Die Restatung der Patienten ist unberechenbar und besonders empfindlich gegenüber Sedativa wie Benzodiazepinen oder Hypnotika. Es kann jederzeit zu einem Atemstillstand kommen, weshalb die maschinelle Beatmung erforderlich ist.

Therapie

Beatmung.

Nachsorge

Abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung.

Prognose

Abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung.

toprotein nicht verwertbar ist, wird die DNA-Syntheserate in Lymphozyten gemessen, die im Gegensatz zu Gesunden durch Bestrahlung nicht vermindert wird. Eine definitive Diagnose ist nur durch den aufwendigen Nachweis von Mutationen in beiden Allelen des ATM-Gens möglich. Diese Untersuchung wird aufgrund der vielen Mutationen nicht routinemäßig durchgeführt und ist bei typischem Phänotyp und eindeutigen Befunden auch nicht erforderlich.

Therapie

Krankengymnastik auch zur Vorbeugung von Atemwegsinfekten, Logopädie.

Prognose

Rollstuhlpflicht besteht meist um das 10. Lebensjahr. Aufgrund der rezidivierenden Infekte und der Neigung zu bösartigen Neubildungen ist die Lebenserwartung massiv reduziert. Das mediane Todesalter beträgt etwa 20 Jahre.

Ataxia telangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)

Synonyme

Ataxia teleangiectasia

Definition

Ataxia teleangiectasia ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch progressive Ataxie, Choreoathetose, Okulomotorikstörungen mit Beginn in der Kindheit, Teleangiektasien an lichtexponierten Körperpartien und immunologische Anomalien, die zu rezidivierenden Infekten und malignen Neubildungen prädestinieren.

Einleitung

Eine Ataxia teleangiectasia gilt als gesichert, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Progressive Ataxie mit einem Beginn vor dem 10. Lebensjahr.
2. Vorhandensein okulokutaner Teleangiektasien.
3. Erhöhter Spiegel von α -Fetoprotein im Serum.

Diagnostik

Wenn das α -Fetoprotein nicht erhöht ist oder bei Kindern unter einem Jahr, bei denen α -Fe-

Ataxie

Definition

Ataxie beschreibt im engeren Sinne Störungen in der Bewegungskoordination und Gleichgewichtsregulation. Wörtlich heißt Ataxie Unordnung. Sie kann sich bei allen Bewegungen bemerkbar machen, auch bei Bewegungen der Augen, beim Sprechen und bei der Stimmbildung. Ataktische Störungen werden in erster Linie mit dem Kleinhirn, einschließlich seiner Efferenzen und Afferenzen in Verbindung gebracht.

Einleitung

Zur Beschreibung spezieller Aspekte der Ataxie werden folgende Begriffe verwendet: Dysmetrie (falsche Zielbewegungen, bei überschießenden Bewegungen, oft mit Korrekturen, Hypermetrie), Intentionstremor (typischerweise bei Annäherung an das Ziel zunehmender Tremor, bei starker Ausprägung in Intentionsmyoklonien übergehend). Während die Dysmetrie und der Intentionstremor für Hemisphärenscheidungen sprechen, liegen bei der Standataxie und Rumpfataxie (typischerweise ein 2–3/sec-Vorwärts- und Rückwärtswippen) Läsionen des

Unterwurms, bei der Gangataxie eher des Oberwurms vor.

- ▶ Vitamin E-Mangel
- ▶ Paraneoplastische Syndrome
- ▶ Hypothyreose

Ataxie, afferente

Synonyme

Sensible Ataxie

Definition

Störung der Koordination oder des Ausmaßes von Bewegungsabläufen durch Ausfall der sensiblen (propriozeptiven) Kontrolle der Motorik.

Einleitung

Leitsymptom bei zahlreichen Erkrankungen des peripheren (z. B. Polyneuropathien) und zentralen (z. B. Hinterstrangsyndrom) Nervensystems. Typisch ist die Verstärkung der Ataxie bei fehlender visueller Kontrolle (Romberg-Standversuch, Blindgang).

Ataxie, alkoholtoxische

Definition

Zwei Formen sind zu definieren:

- Die Ataxie bei akuter Alkoholintoxikation (Rausch) ist eine reversible zerebellare Ataxie.
- Die weitgehend irreversible Ataxie nach chronischem Alkoholismus aufgrund einer Degeneration der Kleinhirnrinde.

Einleitung

Die Gangataxie und Standataxie mit anteroposteriorer Unsicherheit ist in der Regel viel stärker als die Extremitätenataxie und die okulomotorischen Störungen ausgeprägt. Typisch ist ein schubförmiger Verlauf über Wochen und Monate mit stationären Phasen über Jahre.

Diagnostik

Charakteristisch ist in der strukturellen Bildgebung eine im Bereich des KleinhirnOberwurms betonte Atrophie.

Therapie

Alkoholentzug, Abstinenz. Bei akutem oder subakutem Beginn ist eine sofortige Substitution von Vitamin B₁ analog der Behandlung der Wernicke-Enzephalopathie unbedingt durchzuführen.

Ataxie, autosomal-dominante zerebellare (ADCA)

Synonyme

- ▶ Ataxie, spinozerebellare; ▶ ADCA

Definition

Nach Harding 1981 geprägte Klassifikation, heute werden damit die spinozerebellaren Ataxien gemeint.

Ataxie, bei Hypothyreose

Einleitung

Selten führt eine Hypothyreose zu einer reversiblen Ataxie, die durch Gabe von Schilddrüsenhormonen gebessert werden kann.

Ataxie, dentorubropallidoluisische (DRPLA)

- ▶ DRPLA (dentorubropallidoluisische Atrophie)

Ataxie, Friedreich-Ataxie (FRDA) und autosomal-rezessive Ataxie

Definition

1863 von Friedreich beschriebene progressive Ataxie mit autosomal-rezessivem Erbgang und Beginn meist in der Pubertät, die ursächlich bei fast allen Patienten auf eine homozygote intronische GAA-Repeat-Expansion auf 9q13–21 mit Verlust eines mitochondrialen Proteins, dem Frataxin, zurückzuführen ist.

Zu den autosomal-rezessiven Ataxien wird außerdem eine heterogene Gruppe von Ataxien

gezählt, die sich von der Friedreich-Ataxie unterscheidet nach [1, 2]:

- Ataxia teleangiectasia (Louis-Bar-Syndrom).
- Vitamin E-Mangel-Ataxie.
- A- β -Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom).
- Morbus Refsum.
- Früh beginnende zerebellare Ataxie (Early onset cerebellar ataxia = EOCA) mit erhaltenen Muskeleigenreflexen (Fickler-Winkler).
- EOCA mit pigmentärer Retinadegeneration (Hallgren-Syndrom).
- EOCA mit Hypogonadismus (Holmes).
- EOCA mit Optikusatrophie und mentaler Retardierung (Behr-Syndrom).
- EOCA mit Katarakt und mentaler Retardierung (Marinesco-Sjögren-Syndrom).
- EOCA mit Myoklonus (Ramsay-Hunt-Syndrom).
- EOCA mit Spastik und Amyotrophie (autosomal-rezessive spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay).

Einleitung

Leitsymptom ist die progrediente Ataxie mit Beginn vor dem 25. Lebensjahr, die zunächst Gang und Stand betrifft, im Krankheitsverlauf jedoch auch auf die obere Extremität übergreift. Die Muskeleigenreflexe fehlen typischerweise an der unteren Extremität und sind an der oberen Extremität abgeschwächt oder ebenfalls fehlend. Babinski-Zeichen finden sich bei etwa einem Drittel. Die axonale Neuropathie führt zu distal betonten Atrophien zunächst der Beine, dann der Arme, im weiteren Verlauf zu Skoliose und Hohlfußbildung (Hammerzehen). Weitere regelhaft auftretenden Befunde beinhalten die Dysarthrie schon in den ersten Jahren nach Beginn, Defizite in der Tiefensensibilität, Okulomotorik, Optikusatrophie, gelegentlich auch eine Hörminderung. Über 30% weisen eine hypertrophische Kardiomyopathie, etwa 10% einen Diabetes mellitus auf.

Mit Rollstuhlpflicht ist bei Friedreich Ataxie nach durchschnittlich 13,6 Jahren zu rechnen [1]. Die Lebenserwartung beträgt nach einer italienischen Studie 34,7 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Erkrankungsbeginn zeigt eine inverse Korrelation zur GAA-Repeat-Länge des kürzeren Allels: Bei Patienten mit längeren Expansionen zeigt sich ein früherer Erkrankungsbeginn und eine rasche Progression.

Diagnostik

Bei der klassischen Trias mit progressiver Ataxie, Areflexie und Störungen der Hinterstrangsensibilität bei Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Friedreich Ataxie vor. Hier dient der molekulargenetische Nachweis nur zur Bestätigung [2].

Bei etwa ein Drittel zeigt sich jedoch ein atypischer Phänotyp mit erhaltenen Reflexen bzw. spätem Beginn (bis 50. Lebensjahr) nach dem 20. Lebensjahr. Hier ist der molekulargenetische Nachweis einer homozygoten GAA-Repeat-Expansion diagnostisch weiterführend. Alle übrigen Untersuchungen sind allenfalls als Verlaufsparemeter von Interesse. Die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten sind normal oder leicht verlangsamt. Im EMG finden sich in distalen Extremitätenmuskeln ein chronisch-neurogener Umbau. Die sensiblen Nervenaktionspotentiale sind deutlich amplitudengemindert oder fehlen. Die MRT zeigt eine ausgeprägte Atrophie des zervikalen Rückenmarks, während man im Kleinhirn nur eine leichte Atrophie des Kleinhirnvorderlappens beobachten kann. Für die Kardiomyopathie-Diagnostik ist das EKG und die Echokardiographie wichtig.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind die erbliche sensomotorische Neuropathien (HMSN). Der demyelinisierende Typ der HMSN Typ I (Charcot-Marie-Tooth = CMT 1) zeigt massiv verlangsamte NLGs. Die Differenzierung zwischen FRDA und der axonalen Form der HMSN II ist elektrophysiologisch schwierig, da EMG und NLG bei beiden Erkrankungen sehr ähnlich sind. Okulomotorikstörungen, Dysarthrie sowie eine Kardiomyopathie und Atrophie des Halsmarkes im MRT sprechen für eine FRDA. Vitamin E und Phytansäure sollte zum Ausschluss einer A- β -Lipoproteinämie und Vitamin E-Mangel-Ataxie bzw. eines Morbus Refsum im Serum bestimmt werden.

Therapie

Es ist keine spezifische Therapie bisher bekannt. Im Vordergrund steht Physiotherapie und Bereitstellung orthopädischer Hilfsmittel. Da der Frataxin-Mangel zur vermehrten Bildung freier Radikale führt, könnten antioxidativ wirksame Substanzen, wie z. B. Idebenone, ein Kurzkettenderivat des Coenzym Q10, eine po-

sitive Wirkung haben. In einer offenen Studie wurde eine Abnahme der Kardiomyopathie-Zeichen gesehen.

unwirksam/obsolet

5-Hydroxytryptophan, Buspiron, Amantadin.

Prognose

Die Krankheit zeichnet sich durch eine stetige Progression aus.

Literatur

1. Klockgether T, Bürck T, Dichgans J (1996). Zerebelläre Bewegungsstörungen (Ataxien). In: Conrad B und Ceballos-Baumann A.O. (Hrsg.) Bewegungsstörungen in der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York 254–279.
2. Tan E.-K. and Ashizawa T (2001). Genetic testing in spinocerebellar ataxias. Arch Neurol 58:191–195.

Ataxie, idiopathische zerebellare (IDCA), sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie

Synonyme

Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie, früher auch Marie-Foix-Alajouanine-Ataxie

Definition

Mit diesem Begriff werden jene zerebellaren Ataxien bezeichnet, bei denen die Abklärung einer genetischen oder exogenen Ursache negativ verläuft und die auch nicht für die Diagnose einer ► **Multisystematrophie** qualifizieren.

Einleitung

Vielen Patienten mit sporadischer, im Erwachsenenalter beginnender Ataxie erfüllen weder die diagnostischen Kriterien einer Multisystematrophie noch ist die Abklärung in Richtung genetischer und exogener Ursache wegweisend.

Diagnostik

Molekulargenetische Untersuchung im Hinblick auf spinocerebellare Ataxien (► **ADCA**), zur Zeit bei SCA1–3, -6, -7, -8,-10 und -12 möglich, MRT (DD Multisystematrophie), EMG/NLG, MEP zur Verlaufskontrolle der Sensibilitätsstörungen (DD symptomatische, rein sensible Ataxie) und der Pyramidenbahn-

beteiligung, ggf. Vitamin E im Serum, B₁₂, Folat, paraneoplastische Parameter wie Anti-YO, TR, KV2, HU, RI, Immunelpho u. a.

Therapie

Eine Therapie ist nicht bekannt.

Ataxie, Lösungsmittel/Schwermetalle

► **Ataxie, toxisch-medikamentöse**

Ataxie, Malabsorptionssyndrome

Definition

Ataxie, die aufgrund einer gestörten Resorption von wichtigen Nahrungsstoffen auftritt.

Einleitung

Zu den Ataxien als Folge eines Malabsorptionssyndroms zählen die A-β-Lipoproteinämie (► **Bassen-Kornzweig-Erkrankung**), die Ataxie mit isoliertem Vitamin E-Defizit (► **Ataxie, Vitamin E-Mangel-Ataxie**) sowie die im Rahmen eines erworbenen langjährigen chronischen Fettmalabsorptions-Syndroms (Ileumresektion, biliäre Atresie, Zöliakie u. a.), auf Grund eines Mangels an Vitamin E auftretende Ataxie.

Ataxie, medikamentös-toxische

Definition

Ataxie, die aufgrund medikamentöser oder toxischer Einwirkungen ausgelöst wird.

Einleitung

Zu unterscheiden ist eine akute Ataxie (z. B. nach Alkoholgenuss/Intoxikation, Benzodiazepin-, Barbiturat-, Antiepileptika-Überdosierung) bzw. eine irreversible Ataxie aufgrund einer chronischen Schädigung des Kleinhirns oder des peripheren Nervensystems.

Die Überdosierung führt zu einem reversiblen zerebellaren Syndrom mit Gang- und Standataxie, Dysarthrie und Störungen der Okulomotorik. Eine irreversible Ataxie aufgrund einer Degeneration der Kleinhirnrinde kann bei Epilep-

tikern nach langjähriger Einnahme von Diphenylhydantoin auftreten, außerdem nach Einnahme von Zytostatika, Lithium, Nitrofurantoin, Schwermetallen und Lösungsmitteln.

Therapie

Beendigung der Exposition mit dem toxischen Agens.

Ataxie, mit Neuropathie und Retinitis pigmentosa

► NARP-Syndrom

Definition

NARP (= Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa).

Einleitung

Das NARP-Syndrom betrifft insbesondere junge Erwachsene und ist durch die klinische Trias einer Neuropathie, Ataxie und einer Retinitis pigmentosa gekennzeichnet. Begleitsymptome können in Form einer Entwicklungsverzögerung, Demenz oder epileptischer Anfälle bestehen.

Diagnostik

Eine Punktmutation der mitochondrialen DNA an Position 8993 im ATPase 6-Gen liegt meist dem NARP-Syndrom zugrunde. Diese lässt sich molekularbiologisch im EDTA-Blut nachweisen.

Therapie

Nicht bekannt.

Ataxie, optische

Definition

Beim Ergreifen von Objekten werden visuelle Hinweise missachtet.

Einleitung

Tritt beim Balint-Syndrom auf infolge von Läsionen im Parietallappen.

Die Trias ist optische Apraxie (Unfähigkeit, Blick präzise auf ein Ziel im Gesichtsfeld zu wenden), optische Ataxie und Simultanagnosie

(Unfähigkeit, mehr als ein einzelnes visuelles Element zu überblicken, ein einzelnes Element kann aus einer komplexen Szene herausgelöst werden, aber mehrere Elemente werden nicht integrativ erfasst).

Ataxie, physikalischer Genese

Definition

Ataxie, die durch physikalische Einwirkungen bedingt ist.

Einleitung

Ataxie bei erhöhter Körperkerntemperatur (>40°C) nach Hitzschlag, Sepsis, malignem neuroleptischem Syndrom u. a.

Therapie

Symptomatisch.

Ataxie, spinocerebellare

Synonyme

Früher: autosomal-dominante Ataxien, Nonne-Pierre-Marie-Erkrankung, olivopontocerebellare Atrophie, ADCA Typ I–III nach Harding, Machado-Joseph-Krankheit für SCA3 = spinocerebellare Ataxie (3 für die Mutation)

Definition

Genetisch und klinisch heterogene Gruppe von autosomal-dominant vererbten Ataxien.

Einleitung

17 SCA-Genloki (SCA1–8,10–14, -16, -17, -18, -19) wurden bisher den spinocerebellaren Ataxien (SCA) zugeordnet. SCA9 und SCA15 stehen für noch unbekannte Genloki.

Der Phänotyp der verschiedenen SCA ist sehr heterogen. Es handelt sich in der Regel um multisystemische Erkrankungen mit Beteiligung des Kleinhirns und des Rückenmarks. Dabei sind meist auch das periphere und andere Bereiche des zentralen Nervensystems betroffen. Am häufigsten sind SCA1–3 und 6.

1. SCA1 (Mutation im Ataxin-1 kodierenden Gen mit CAG Repeatlänge zwischen 40 und 81).

Inverse Korrelation zwischen CAG-Repeat-

Länge und Erkrankungsalter, je mehr Repeat desto schwerer sind die Patienten betroffen. Antizipation (früherer Krankheitsbeginn bei den Nachkommen von Patienten) tritt in den Familien auf. Die Klinik besteht in einem progredienten zerebellaren Syndrom mit Stand-, Gang- und Extremitätenataxie, Dysarthrie und Okulomotorikstörungen mit Beginn im Erwachsenenalter.

2. SCA2 (Mutation im Ataxin-2 kodierenden Gen mit Repeatlänge zwischen 36 und 63). Antizipation tritt in den Familien auf. Klinisch kommt es meist im frühen Erwachsenenalter zu einer Gang-, Stand-, Extremitätenataxie und Dysarthrie. Typisch sind außerdem verlangsamte Sakkaden, Hypo- bzw. Areflexie, Pallhypästhesie und Gesichtsfaszikulationen.
3. SCA3 (Machado-Joseph-Krankheit, Mutation im Ataxin-3 kodierenden Gen mit Repeatlängen zwischen 55 und 84). Es besteht eine inverse Korrelation zwischen CAG-Repeatlänge und Erkrankungsalter. Antizipation ist bekannt. Die Ataxie beginnt im frühen Erwachsenenalter. Neben dem progredienten zerebellaren Syndrom mit Dysarthrie sowie Stand-, Gang- und Extremitätenataxie kommt es Okulomotorikstörungen und im späteren Verlauf zu Schluckstörungen. Fast die Hälfte der SCA3-Patienten haben ein dopasensitives Restless-Legs-Syndrom. Beginn mit einer auf Dopa ansprechende Parkinson-Symptomatik wurde ebenfalls beschrieben. Bei früheren Krankheitsbeginn treten Dystonie und Pyramidenbahnzeichen auf. Hinzu kommt eine Polyneuropathie mit Atrophien und gestörter Tiefensensibilität.
4. SCA6 (Mutation im CACNA1A-Gen für die Alpha1A-Untereinheit im spannungsabhängigen Kalziumkanal mit Repeatlängen zwischen 21 und 27). Die SCA6 kennzeichnet sich im Vergleich zu den anderen SCA durch eine vorwiegend rein progrediente zerebellare Symptomatik aus. Neben einem horizontalen Blickrichtungsnystagmus ist meist auch ein downbeat-Nystagmus vorhanden. Die extrazerebellare Beteiligung ist meist nur diskret (Pyramidenbahnzeichen, Sensibilitätsstörungen). Die Erkrankung beginnt in der Regel im späteren Erwachsenenalter und ihre Progredienz ist langsamer.

Diagnostik

Molekulargenetische Untersuchung zur Zeit bei SCA 1–3, 6, 7, 8, 10 und 12 möglich.

MRT (bei SCA3 nur leichte zerebellare Atrophie, DD Multisystematrophie).

EMG/NLG, MEP zur Verlaufskontrolle der Sensibilitätsstörungen (DD symptomatische, rein sensible Ataxie) und der Pyramidenbahnbeteiligung, ggf. Vitamin E im Serum, B₁₂, Folat, paraneoplastische Parameter wie Anti-YO, TR, KV2, HU, RI, Immunelpho u. a.

Therapie

Symptomatisch, z. B. Dopa bei SCA-3. Bisher gibt es keine wirksame Therapie für die Ataxie. Krankengymnastik, Hilfsmittel.

unwirksam/obsolet

Isoniacid.

Literatur

1. Klockgether T, Bürk T und Dichgans J (1996). Zerebelläre Bewegungsstörungen (Ataxien). In: Conrad B and Ceballos-Baumann AO (Hrsg.) Bewegungsstörungen in der Neurologie. Thieme, Stuttgart New York 254–279.
2. Tan EK and Ashizawa T (2001). Genetic testing in spinocerebellar ataxias. Arch Neurol 58: 191–195.

Ataxie, zerebellare

Definition

Ataxie beschreibt im engeren Sinne Störungen in der Bewegungskoordination und Gleichgewichtsregulation. Wörtlich heißt Ataxie Unordnung. Sie kann sich bei allen Bewegungen bemerkbar machen, auch bei Bewegungen der Augen, beim Sprechen und bei der Stimmbildung. Ataktische Störungen werden in erster Linie mit dem Kleinhirn, einschließlich seiner Efferenzen und Afferenzen in Verbindung gebracht.

Einleitung

Zur Beschreibung spezieller Aspekte der Ataxie werden folgende Begriffe verwendet: Dysmetrie (falsche Zielbewegungen, bei überschießenden Bewegungen, oft mit Korrekturen, Hypermetrie), Intentionstremor (typischerweise bei Annäherung an das Ziel zunehmender Tremor, bei starker Ausprägung in Intentionsmyoklo-

nien übergehend). Während die Dysmetrie und der Intentionstremor für Hemisphärenschädigungen sprechen, liegen bei der Standataxie und Rumpfataxie (typischerweise ein 2–3/sec-Vorwärts- und Rückwärtswippen) Läsionen des Unterwurms, bei der Gangataxie eher des Oberwurms vor.

Lange Zeit wurden die zerebellaren Ataxien nach den zugrunde liegenden neuropathologischen Veränderungen klassifiziert. Es wurde dabei im Wesentlichen unterschieden zwischen spinalen bzw. spinocerebellaren Formen, rein zerebellaren Degenerationen (zerebellar-kortikale Atrophie) und Degenerationsformen, die neben dem Kleinhirn auch den Hirnstamm betreffen und als olivopontocerebellare Atrophien bezeichnet werden.

Diese neuropathologischen Klassifikationen sind aber klinisch wenig praktikabel. Heute können die meisten Ataxien ätiologisch nach den zugrunde liegenden Genmutationen bzw. erworbenen Krankheitsursachen klassifiziert werden.

Atemmuskulatur, Insuffizienz

Definition

Lähmung aller oder eines Teils der Atemmuskeln mit der Folge einer respiratorischen Insuffizienz. Als Ursache kommen hohe Querschnittsläsionen (C1–C4), Läsionen des Nervus phrenicus, Polyneuropathien, Poliomyelitis, Myasthenia gravis, andere Muskelerkrankungen, akutes Guillain-Barré-Syndrom, Botulismus, Tetanus, neurodegenerative Erkrankungen (z. B. ALS) oder iatrogene Ursachen (z. B. Muskelrelaxation) in Frage.

Einleitung

Zu den Atemmuskeln gehören:

Bei Inspiration: Zwerchfell, Mm. intercostales externi. Bei Expiration: Mm. intercostales interni, M. transversus thoracis.

Zu den Atemhilfsmuskeln gehören:

Bei Inspiration: Mm. scaleni, Mm. sternocleidomastoidei, Mm. pectorales. Bei Expiration: Äußere Bauchmuskeln.

Differenzialdiagnose

Ateminsuffizienz anderer Genese, z. B. Aspiration, zentrale Atemlähmung infolge Schädi-

gung des Atemzentrums bei Blutungen und Tumoren im Bereich der Medulla oblongata, Thrombosen der Arteria basilaris, Landry Paralyse.

Prophylaxe

Rechtzeitiges Erkennen einer Ateminsuffizienz, Spirometrie, engmaschige Analyse der Blutgase bei gefährdeten Patienten und frühzeitige Intubation und maschinelle Beatmung bei einer Vitalkapazität unter 0,01 l/kgKG. Thromboseprophylaxe.

Therapie

Maschinelle Beatmung und Behandlung der Grunderkrankung.

Atemstörung

Definition

Symptom bei verschiedenen Grunderkrankungen.

Einleitung

Klinisch sind neurogene, muskuläre, metabolische und pulmonale Ursachen einer gestörten Atemfunktion zu unterscheiden. Verschiedene Atemmuster und Begleitsymptome erlauben eine topische Zuordnung und eine Diagnose der vorliegenden ursächlichen Grunderkrankung.

Differenzialdiagnose

Atemstörungen treten auf bei

- Zentralen Atemantriebsstörungen infolge Schädigung des Atemzentrums durch Sedativa und Hypnotika, bei Schädel-Hirn-Traumata und Erkrankungen mit erhöhtem intrakraniellm Druck, bei Blutungen und Tumoren im Bereich der Medulla oblongata, Thrombosen der Arteria basilaris, Landry Paralyse, Intoxikationen, z. B. Alkohol, Morphine.
- gestörter Atemmechanik, z. B. bei Polyradikulitis, Myasthenie, hohem Querschnitt, Myositis, Poliomyelitis, Tetanus, Botulismus, Myopathien etc.
- Kaudalen Hirnnervenparesen nach Hirnstamminfarkt, Fisher-Syndrom, Traumata, Blutungen in der hinteren Schädelgrube.

- Obstruktion der Atemwege nach beidseitiger Rekurrensparese, Glottisödem, Tracheomalazie, Aspiration oder Asthma bronchiale.
- Pulmonalen Erkrankungen, z. B. Pneumonien, ARDS, Lungenödem unterschiedlicher Genese, Atelektasen, Lungenembolien, Pneumothorax etc.

Prophylaxe

Rechtzeitiges Erkennen einer Ateminsuffizienz, Spirometrie, engmaschige Analyse der Blutgase bei gefährdeten Patienten und frühzeitige Intubation und maschinelle Beatmung bei einer Vitalkapazität unter 0,01 l/kgKG. Thromboseprophylaxe.

Therapie

Behandlung der Grunderkrankung und evtl. Intubation und maschinelle Beatmung.

Prognose

Abhängig von der Grunderkrankung, Schwere des klinischen Bildes und der Behandlung.

Atenolol

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Atebeta[®], Atehexal[®], Atel[®]
Atenolol 1a[®], Heumann[®], ct[®], ratiopharm[®]
Blocotenol[®], Tenormin[®]

Wirkungen

Atenolol ist ein hydrophiler Betarezeptor-Antagonist (Betablocker) mit relativer Kardioselektivität, aber ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. (ISA) und ohne membranstabilisierende Eigenschaften. Mit Ausnahme seiner kardioselektiven Eigenschaften sind seine Wirkungen ähnlich denen von ► **Propranolol** – die Substanz kann zur Therapie des ► **essentiellen Tremors** eingesetzt werden. Wie andere Betablocker wirkt es bei sympathomimetisch bedingter Tachykardie frequenzsenkend und negativ inotrop sowie blutdrucksenkend. Die Blutdrucksenkung wird hauptsächlich auf die kardiale Wirkung zurückgeführt, aber auch die Hemmung einer sympathomimetisch bedingten Reninsekretion trägt möglicherweise dazu bei.

Resorption

Atenolol wird nach p. o. Gabe nur unvollständig resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 56 ±30% mit größeren Schwankungen im Alter und in der Schwangerschaft. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2–4 h erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 6,1±2,0 h mit größeren Schwankungen in der Schwangerschaft, bei Kindern und bei Hyperthyreose, sie ist erhöht bei Urämie und im Alter. Bei Niereninsuffizienz kann die Halbwertszeit bis 35 h betragen mit entsprechend erhöhten Plasmaspiegeln, jedoch ist eine Entfernung aus dem Plasma durch Hämodialyse möglich. Bei Neugeborenen, deren Mütter Atenolol erhalten haben, kann die Plasmahalbwertszeit bis auf 16 h verlängert sein.

Verteilung

Die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 5%. Atenolol passiert kaum die Blut-Hirn-Schranke. Über die Passage der Plazentabarriere bestehen widersprüchliche Angaben, in der Milch wurden messbare Mengen nachgewiesen.

Elimination

Resorbiertes Atenolol wird beinahe zu 100% renal ausgeschieden. Die Clearance beträgt 2,4±0,2 ml/min/kg mit erniedrigten Werten im Alter sowie bei Urämie und mit größeren Schwankungen beim Kind.

Dosierung und Art der Anwendung

Bei essentiellem Tremor, Hypertonie und Angina pectoris werden 50–100 mg/d p. o., geteilt oder als Einzeldosis, über Monate gegeben. In der Langzeitbehandlung der Hypertonie wird die Wirksamkeit von Atenolol durch Kombination mit einem Diuretikum erhöht, so dass die Dosis reduziert werden kann. Beim Alkoholentzugssyndrom senkt Atenolol bei 50–100 mg/d den Benzodiazepinbedarf bis zu 50%.

Unerwünschte Wirkungen

In einem Vergleich mit den β-Blockern Propranolol und Metoprolol bei Behandlung der Hypertonie wird Atenolol am besten vertragen und hat die wenigsten Nebeneffekte. Während längerer Behandlung mit Atenolol kommt es bei 15,4% der Patienten zu unerwünschten Wirkungen, jedoch nur bei 1,6% sind sie schwerwiegend. Die bei β-Blockern üblichen unerwünschten Wirkungen wie Bradykardie, Kopf-

schmerz, Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, Schwäche, Nausea, Depression, Lethargie und Impotenz kommen vor. Bei chronisch obstruktiver Bronchitis bewirkten 100 mg Atenolol weniger Atemwegswiderstand als 80 mg Propranolol. Atenolol hat eine im Vergleich zu anderen Betablockern nur geringe bronchokonstringierende Wirkung. Magenbeschwerden und Diarrhöe sowie Ödeme sind selten. Wie allgemein bei Betablockern ohne ISA ist wegen des zu erwartenden Rebound-Effekts ein plötzliches Absetzen zu vermeiden. Nichtbeachtung kann besonders bei Angina pectoris schwere Anfällen bis hin zum Infarkt auslösen, und es kann zum Atemstillstand kommen.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen von Atenolol sind allgemein die von Betablockern (Propranolol). Auf Grund seiner Kardioselektivität (β_1 -Selektivität) zeigt Atenolol jedoch bei niedriger Dosis deutlich geringere β_2 -typische unerwünschte Wirkungen wie Dilatation der Arteriolen oder Bronchokonstriktion.

Wechselwirkungen

Co-Medikation mit Ampicillin (1 g) bewirkt Verminderung der Bioverfügbarkeit von 60 auf 20–30%, jedoch ohne nennenswerte klinische Relevanz. Bei noch höheren Dosen Ampicillin sollte Atenolol jeweils einige Zeit vor dem Antibiotikum eingenommen werden. Bei Kombination von Atenolol mit Calciumantagonisten ist auf Hypotonie (Nifedipin) und auf Bradykardie (Verapamil) zu achten. Indomethacin, reduziert die antihypertensive Wirkung von Atenolol.

Toxikologische Eigenschaften

In seltenen Fällen wurden länger dauernde Bradykardie und Blutdruckabfall beobachtet; als Antidot kann Atropin oder Prenalterol i. v. gegeben werden.

Athetose

Definition

Hammond beschrieb damit 1871 „...die Unfähigkeit, Finger und Zehen auf Grund ständiger

Bewegung in einer bestimmten Lage zu halten...“.

Athetose wird mit andauernden, wurmförmigen, langsamen Bewegungen, vorwiegend distal an den Extremitäten in Zusammenhang gebracht. Man kann Athetose als eine langsame, distale Form der ► **Chorea** beschreiben. Im Gegensatz zur ► **Dystonie** sind die Bewegungen weder repetitiv, noch durch ein bestimmtes Aktivierungsmuster oder durch anhaltende Muskelkontraktionen gekennzeichnet.

Athetose, Chorea und ► **Ballismus** bilden ein Kontinuum einer Art von Bewegungsstörungen, wobei die Athetose die kleinste Amplitude aufweist. Typische Ursachen sind perinataler Hirnschaden wie der Icterus neonatorum. Bevor es den Begriff der Dystonie gab, wurden alle Krankheitsbilder mit verzerrenden und repetitiven Bewegungen unter dem Begriff Athetose zusammengefasst. Athetose wird heute von vielen lediglich als eine distale Dystonie oder eine langsame Chorea betrachtet.

Atrophie, Multisystematrophie (MSA)

Definition

► **Multisystematrophie (MSA)**.

Atrophie, olivopontozerebellare

Synonyme

MSAc, ► **Multisystematrophie** vom zerebellaren Typ

Atrophie, Optikusatrophie

Definition

Progrediente Degeneration des Nervus opticus (ein- oder beidseitig) mit progredienter Visusminderung unterschiedlichster Ätiologie. ► **Optikusneuropathie**

Einleitung

Ursächlich in Frage kommen hereditäre degenerative Veränderungen (► **ADON**, ► **ARON**), ► **ischämische Optikusläsionen**, druckbedingte

Sehnervenschädigungen durch Tumoren, Aneurysmen o. ä., postentzündliche Veränderungen, Optikusatrophien nach Schädel-Hirn-Traumata, toxische Schädigungen (z. B. Alkohol, Methanol, Medikamente wie Chloroquin, Chloramphenicol) oder Optikusdegenerationen im Rahmen neurologischer Systemerkrankungen (z. B. ► **Friedreich-Ataxie** oder ► **Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung**).

Diagnostik

Differenzialdiagnostik der beschriebenen Ätiologien abhängig von Anamnese und neurologischer Zusatzsymptomatik.

Therapie

Abhängig von der nachgewiesenen Grunderkrankung.

Atropin

Gebräuchliche Fertigarzneimittel (Auswahl)

Atropinsulfat Braun[®] Inj.lösg.;
Dysurgal[®] Drg.; Atropin-POS[®] AT.

Wirkungen

Atropin hemmt die Wirkungen des Acetylcholins an muscarinischen cholinergen Rezeptoren. Muscarinische Rezeptoren befinden sich an den Effektorzellen des Parasympathikus, vorwiegend an der glatten Muskulatur und im Drüsengewebe, und an neuronalen Zellen des peripheren und zentralen Nervensystems. Somit besteht die periphere Atropinwirkung in einer Hemmung der durch den Parasympathikus vermittelten Funktionen (parasympatholytische Wirkung):

1. Abnahme der Sekretion parasympathisch aktivierbarer Drüsen (Speichel-, Tränen-, Naso-pharyngeal- und Bronchialdrüsen, Magen, Pankreas) und der Schweißdrüsen (sympathische Innervation aber Acetylcholin als Transmitter). Die Galle- und Milchsekretion wird kaum beeinflusst.
2. Abnahme des kontraktile Tonus der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes (und Reduktion der Peristaltik), der Harnblase (M. detrusor), der Bronchien (Bronchialmuskulatur) und des Auges (Ciliarmuskel und Sphinkter iridis).

3. Zunahme der Herzfrequenz und Verkürzung der atrioventrikulären Überleitung. Initial und bei niedrigen Dosen kann auch eine paradoxe Abnahme der Herzfrequenz auftreten. Muscarinische Rezeptoren im Zentralnervensystem werden durch Atropin ebenfalls gehemmt. Auf diese Wirkung wird eine schwache zentrale vagale Erregung, respiratorische Stimulation und die Hemmung extrapyramidal-motorischer Aktivitäten zurückgeführt. Bei Überdosierung treten erregende z. T. auch psychotische Effekte auf. Lebensbedrohliche Vergiftungen sind durch zentrale depressorische Wirkungen gekennzeichnet. Atropin hemmt die Wirkung von Acetylcholin und anderen Agonisten der muscarinischen Rezeptoren kompetitiv. Atropin ist ein sehr selektiver Antagonist für die Gruppe der muscarinischen Rezeptoren. Nikotinische Cholinoceptoren werden nur in wesentlich höheren Konzentrationen beeinflusst (ca. 1.000fach). Nicht-cholinerge Rezeptoren werden von Atropin in therapeutisch relevanten Konzentrationen ebenfalls kaum beeinflusst.

Resorption

Atropin wird peroral, i. m. und s. c. schnell und vollständig resorbiert. Maximale Blutkonzentrationen werden bei peroraler Gabe nach ca. 60 min erreicht. Nach inhalativer Gabe wurden ähnliche Werte gemessen. Bei i. m. Injektion wird die maximale Konzentration nach ca. 8–13 min, bei s. c. Injektion nach ca. 10 min erreicht. Ähnliche Werte wurden nach ocularer Applikation gemessen. Klinische Wirkungen wurden nach ca. 30 min beobachtet. Bei i. v. Gabe wird das Maximum der peripheren Wirkung nach 12–16 min beobachtet.

Verteilung

Die Eiweißbindung ist mit 12% gering. Atropin durchtritt die Blut/Hirn-Schranke und ist plazentagängig. In der Muttermilch wurden nur Spuren gefunden.

Elimination

Die Halbwertszeit der Elimination beträgt bei Gesunden 3–4 h, Atropin wird zu 30–57% unverändert über die Niere, der Rest (vorwiegend in der Leber entstandene Metabolite) ebenfalls renal ausgeschieden. Bei älteren Menschen wurde die Halbwertszeit der Elimination von

L-Myosyamin mit 2,3 h bestimmt. Die Wirkungen am Auge halten auch nach systemischer einmaliger Gabe etwa 24 h, bei lokaler Gabe mehrere Tage lang an.

Anwendungsgebiete

Für Atropin gibt es nur noch wenige rational begründete Anwendungsgebiete. Atropin hemmt die parasympathische und zentrale Symptomatik bei Vergiftungen mit Hemmstoffen der Acetylcholinesterasen und gilt dabei als Standardtherapeutikum (► **myasthene Krise!**). Für die Vergiftungsbehandlung wurden z. T. sehr hohe Dosen eingesetzt. Eine starke Erregung nikotinischer Rezeptoren bei gehemmtem Acetylcholinabbau mit Blutdrucksenkung und Lähmung der Skelett- und Atemmuskulatur ist atropinresistent.

Zur Vermeidung von Opiatnebenwirkungen und zur Verminderung des Brechreizes ist die Gabe von Atropin sinnvoll. Am Auge ist eine lokale Anwendung von Atropin nur dann indiziert, wenn eine langfristige (mehrere Tage anhaltende) Akkomodationslähmung (Cycloplegie) oder Weitstellung der Pupille (Mydriasis) notwendig ist. Ansonsten sind kürzer wirkende Substanzen besser geeignet. Bei lokaler Anwendung am Auge sind toxische systemische Wirkungen möglich. Atropin hat in der Behandlung der Symptome der Parkinson-Krankheit keine nennenswerte Bedeutung mehr. Andere Anticholinergika wie z. B. Biperiden werden wegen relativ geringerer peripherer Nebenwirkungen bevorzugt.

Dosierung und Art der Anwendung

Als Antidot bei Vergiftungen mit Cholinesterasehemmern: i. v. 2–4 mg initial, dann 2 mg alle 5–10 min, bis sich die parasympathischen Symptome bessern oder Zeichen einer Atropinintoxikation auftreten. Bei Kindern liegt die Dosis für eine anticholinerge Wirkung bei 0,01–0,03 mg/kgKG.

Unerwünschte Wirkungen

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen resultieren aus der spezifischen Hemmung peripherer und zentraler muscarinischer Rezeptoren. Bei lokaler Anwendung am Auge sind alle systemischen anticholinergen Wirkungen unerwünscht, die nach der Resorption der Substanz über das Auge beobachtet werden. Durst, Unruhe, Erregung, Verwirrtheit, Schwindel und

motorische Störungen können zentrale Zeichen einer Überdosierung sein. Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, Sprechstörungen, retrosternale Schmerzen durch Refluxösophagitis, Obstipation, erschwertes Wasserlassen, erhöhte Herzfrequenz, verminderte Schweißsekretion, erhöhte Körpertemperatur, warme, gerötete Haut sind typisch. Kinder reagieren empfindlich auf die durch Atropin ausgelösten Störungen des Wärmehaushaltes (stark ansteigende Körpertemperatur möglich). Allergische Reaktionen mit Hautausschlägen und Schleimhautreizungen sind nicht selten. Akkomodationsstörungen am Auge mit Zunahme des Augeninnendrucks, Lichtscheu und vermehrter Blendempfindlichkeit.

Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung durch andere Pharmaka mit anticholinergischer Wirkung wie z. B. einige Antihistaminika, Antidepressiva und niedrig potente Neuroleptika. Glucocorticoide (erhöhter Augeninnendruck). Antacida können die Resorption verlangsamen. Verminderung der Resorption von Ketoconazol. MAO-Hemmer (verstärkte anticholinerge Wirkung).

Akute Toxizität

Toxische Zeichen sind Tachykardie, Fieber, Atmungsbeschleunigung, Unruhe, Erregung, paranoide Symptome, Halluzinationen und Krämpfe. Im weiteren Verlauf Übergang in ZNS-Depression mit Koma, Herz-Kreislauf-Versagen und Tod. Die tödliche Dosis variiert von 10 mg bei Kindern bis über 1 g bei Erwachsenen. Der Cholinesterasehemmstoff Physostigmin kann als Antidot versucht werden, um zentrale und periphere Effekte zu antagonisieren.

Attackenschwindel, phobischer

Synonyme

Pseudovertigo

Definition

Die Symptomatik dieser Schwindelform beruht auf einer psychischen Genese. Nicht selten werden von dem Patienten neben dem reinen Schwindelgefühl auch phobische Komponenten mit Angst beschrieben.

Einleitung

Sehr wahrscheinlich wird diese Diagnose, wenn der Schwindel regelmäßig bei bestimmten Situationen, z. B. Aufenthalt auf großen Plätzen oder in großen Menschenmengen (► **Agoraphobie**), in engen Räumen bzw. im Fahrstuhl (► **Phobie**, **phobische Störung**, **Klaustrophobie**) oder bei Streß- oder Konfliktsituationen auftritt.

Diagnostik

Ursachen für andere Formen der Pseudovertigo sind präsynkopale Symptome, Hyperventilationsanfälle, autonome Funktionsstörungen und hypoglykämie Zustände.

Therapie empirisch

Bewährt hat sich der Einsatz von SSRI, wie z. B. Paroxetin 20–40 mg/die. Kontrollierte Studien liegen nicht vor.

Aufmerksamkeit

Definition

Ausrichtung der geistigen Aktivität auf einen Gegenstand.

Grundlagen

Unterscheidung von drei Hauptkomponenten:

- Generelle Wachheit oder Aktivierung.
- Selektive Aufmerksamkeit (analog zur Konzentrationsfähigkeit).
- Vigilanz i. S. einer Aufmerksamkeitszuwendung über längere Zeit.

Augenbewegung/-Störung

Definition

Ätiologisch kann differenziert werden zwischen mechanisch bedingten (restriktiv durch Raumforderungen im Bereich der Orbita), nukleären, infranukleären oder supranukleären Augenmotilitätsstörungen. Zugrunde liegen können Schädigungen der Augenmuskeln, der drei sie versorgenden Hirnnerven (infranukleär/nukleär) oder der für die koordinierte Blickmotorik verantwortlichen Schaltzentren (supranukleär).

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der Augenmotilitätsstörungen ist komplex und umfasst neben zentralen Prozessen (vaskuläre Läsionen, Tumoren, Entzündungen, toxische Schäden z. B. durch Alkohol ► **Wernicke-Enzephalopathie**) periphere Hirnnervenschäden (Diabetes, Aneurysmen, granulomatöse oder entzündliche Prozesse) und Erkrankungen der Muskulatur (Myopathie, Myositis, Myasthenie) sowie lokale Prozesse im Bereich der Orbita. Zur Analyse der Augenmotilitätsstörung sind die klinische Beobachtung der Augenbewegung unter Zuhilfenahme von Abdecktests, der Okulomotoriktrommel, eines Farbglasses sowie der vestibulookuläre Reflex und die Kopfhaltung entscheidend.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach Art der zugrunde liegenden Schädigung. Bei peripheren (nukleären/infranukleären Augenmotilitätsstörungen) mit persistierenden Fehlstellungen kommen verschiedene Schieloperationen in Frage (► **Augenbewegung/-Störung**, **nukleäre/infranukleäre**). Grundsätzlich steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund.

Augenbewegung/-Störung, bilaterale

Definition

Beide Augen sind von der Augenbewegungsstörung betroffen. Ursachen können zentral im Bereich der Hemisphären (Blickparesen), im Hirnstamm (Blickparesen, internukleäre Ophthalmoplegie, Nystagmus, Apraxie, Opsoklonus), im Bereich der Augenmuskelnerven (Augenmuskelparesen durch Raumforderungen, Entzündungen, Traumata), an der neuromuskulären Synapse (► **Myasthenie**), an den Augenmuskeln (Dystrophie, ► **Myositis**, ► **mitochondriale Myopathien**) lokalisiert oder mechanisch bedingt sein.

Differenzialdiagnose

Klinische Zuordnung der Symptomatik zur entsprechenden anatomischen Struktur und weitere Abklärung mittels kraniieller Bildgebung, Li-quordiagnostik, gegebenenfalls Acetylcholinrezeptor-Antikörpern oder Muskelbiopsie.

Augenbewegung/-Störung, nukleäre/infranukleäre

Definition

Schädigung eines oder mehrerer Augenmuskelnerven (N. III, N. IV, N. VI) im Kerngebiet (nukleär), im Hirnstamm oder in ihrem peripheren Verlauf (infranukleär), ▶ **Okulomotoriusparese**, ▶ **Trochlearisparese**, ▶ **Abduzensparese**. Klinisch imponiert die nukleäre/infranukleäre Augenbewegungsstörung durch eine Bulbusfehlstellung mit Doppelbildern, die bei Blick in Richtung des paretischen Muskels ihr Maximum zeigen.

Differenzialdiagnose

▶ **Okulomotoriusparese**, ▶ **Trochlearisparese**, ▶ **Abduzensparese**

Therapie

Die Therapie der peripher-neurogenen Augenmuskellähmungen sollte, wenn irgend möglich kausal sein [1]. Bilden sich die Lähmungen unter kausaler Therapie nicht ausreichend zurück, so kommen lokale konservative und operative ophthalmologische Therapieverfahren in Frage. Wichtigstes störendes Symptom ist die Diplopie, sofern nicht das störende Doppelbild durch Fusion ausgeschaltet wird.

gesichert

1. Konservative Therapie:

Kann in einem relativ großen Blickfeld binokuläres Einfachsehen erhalten werden, sollten beide Augen offen gelassen werden, selbst wenn dazu in gewissen Blickwinkeln eine abnorme, kompensatorische Kopfhaltung eingenommen werden muss. Ist der Blickwinkel nicht ausreichend, so sollte eine Prismenkorrektur erfolgen (Verbesserung der Fusion vor allem für das Blickfeld geradeaus = Ferne und nach unten = Lesen). Nach Prismenanpassung kann sich das Blickfeld noch innerhalb von Tagen vergrößern (Prismenadaptation). Wegen dieser Schwankungen sollten besonders am Anfang billigere, aufklebbare Fresnel-Prismen aus Plastik anstelle der teureren in die Brille eingebauten Prismen verwendet werden. Prismenkorrektur meist am paretischen Auge, bei höheren Graden evtl. auch Verteilung auf beide Augen. Bei mangelnder Fusion trotz Prismen ist bei störender Diplopie

Ableben eines Auges erforderlich (möglichst alternierend wegen Gefahr der Suppression). Auf der Straße sollte zur größeren Sicherheit das nicht gelähmte Auge benutzt werden. Partielle Okklusion ist auch möglich. Zur Vermeidung einer Kontraktur der homolateralen Antagonisten sollten aktive Bewegungsübungen in Richtung des gelähmten Muskels erfolgen, ggf. unter orthoptischer Anleitung. Aufhebung der Diplopie auch durch intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin in den homolateralen Antagonisten als temporäre Maßnahme bis zur Reinnervation des paretischen Muskels oder bis zur Operation möglich. Botulinumtoxin-Injektion ist alternative Therapie bei Kontraindikationen gegen eine Operation. Die Injektion sollte unter elektromyographischer Kontrolle erfolgen (je nach Grad der Parese 1–2 ng in den paretischen Muskel).

2. Operative Therapie:

Nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen und nach gesichertem Eintreten eines Endzustandes ohne Schwankungen und ohne Aussicht auf Spontanremission (frühestens nach 12 Monaten) ist die Indikation zur Operation gegeben. Entscheidungshilfe kann das EMG mit der Frage der Reinnervation geben. Die Operation dient zur Beseitigung der Doppelbilder und zur Wiederherstellung paralleler Schachsen in allen Bulbusstellungen. Grundsätzlich kommen 4 verschiedene Operationsverfahren in Frage:

- Verstärkung des paretischen Muskels.
- Abschwächung des homolateralen Antagonisten (häufig Kontraktur durch Schrumpfung von Muskel- und Bindegewebe bei mangelnder Dehnung des Antagonisten).
- Abschwächung des kontralateralen Synergisten und Verstärkung des kontralateralen Antagonisten. Hierzu stehen 3 Operationsverfahren zur Verfügung:
 - a) Verbesserung der Stellung des paretischen Auges.
 - b) Operationen nach dem Prinzip der Gegenparese.
 - c) Ansatzverlagernde Muskeltranspositionen.

Literatur

1. Huber A, Kömpf D (1998) Klinische Neuroophthalmologie. Thieme, Stuttgart New York.

Augenbewegung/-Störung, restriktive

Definition

Mechanische Behinderung der Augenbeweglichkeit, häufig begleitet von einem Exophthalmus. Häufigste Ursachen sind Raumforderungen oder eine endokrine Ophthalmopathie.

Differenzialdiagnose

Abklärung durch bildgebende Verfahren des Zerebrums und der Orbita (CCT, MRT). Differenzialdiagnostisch müssen neben tumorösen Veränderungen Entzündungen wie Orbitaphlegmone, traumatische Läsionen, eine ► **Fistel**, **Sinus-cavernosus-Fistel**, Parasitosen, spontane Blutungen, ein Tolosa-Hunt-Syndrom, ein Pseudotumor orbitae oder ein ► **Brown-Syndrom** berücksichtigt werden. Bei der endokrinen Orbitopathie liegt eine immunologisch bedingte Entzündung des Orbitagewebes in Assoziation mit einer Hyperthyreose vor. Zur speziellen Abklärung gehört hier die Bestimmung der TSH-Rezeptorantikörper und der Schilddrüsenfunktionsparameter im Serum.

Therapie

Die Therapie sollte möglichst kausal entsprechend der Grunderkrankung erfolgen.

gesichert

Bei der endokrinen Ophthalmopathie wird primär eine Normalisierung der Schilddrüsenstoffwechsellage angestrebt. Eine Nikotinkarenz ist wichtig. Zusätzlich kann eine Kortikoidtherapie erforderlich werden (zunächst 3 x 1 g, dann langsames Ausschleichen). Bei Versagen dieser Maßnahmen kommt eine retrobulbäre Bestrahlung in Frage (10×2 Gy über 10 Tage). Bei drohender Optikusatrophie durch die Kompression kann eine operative Orbitadekompression erforderlich werden.

Der Pseudotumor orbitae wird ebenfalls mit Steroiden behandelt. Zur Therapie der anderen Ursachen siehe spezielle Krankheitsbilder (► **Fistel**, **Sinus-cavernosus-Fistel**, ► **Brown-Syndrom**).

Augenbewegung/-Störung, supranukleäre

Synonyme

Störung der Blickmotorik

Definition

Störung der Blickmotorik durch Schädigung eines oder mehrerer Zentren für die neuronale Kontrolle koordinierter Augenbewegungen (Frontal- oder Okzipitallappen im Großhirn, Basalganglien, zerebellär, Medulla, Pons, Mittelhirn).

Differenzialdiagnose

Zu den Störungen der Blickmotorik gehören horizontale und vertikale Blickparesen, die Skew deviation, Sakkadenstörungen, Fusions-Akkommodationsschwächen und eine pathologische Augen-Kopf-Koordination (Apraxie). Die Differenzialdiagnose umfaßt das gesamte Spektrum zerebraler Läsionen.

Therapie

Entsprechend der Grunderkrankung.

Augenbewegung/-Störung, unwillkürliche

Definition

Ungewollte, spontan oder bei Blickbewegungen ausgelöste Augenbewegungen. Die unwillkürlichen Augenbewegungen können zu Sehsstörungen, oft Doppelbildern, führen. Häufigstes Erscheinungsbild ist ein spontaner oder blickfolgeabhängiger Nystagmus. Seltener liegen okuläre ► **Myoklonien**, Myokymien (z. B. ► **Brown-Syndrom**), ein „ocular flutter“ oder „ocular bobbing“ oder eine ► **Lidöffnungsapraxie** vor.

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose erfasst sämtliche Ursachen zerebraler Läsionen aber auch degenerative Erkrankungen wie die ► **Ataxie**, **idiopathische** und insbesondere Intoxikationen (Alkohol, Sedativa, Antikonvulsiva).

Therapie

Die Therapie orientiert sich an der Grunderkrankung.

Aura

► Epilepsie, ► Migräne

Aura, epigastrische

Synonyme

Einfach-fokaler Anfall mit epigastrischer Symptomatik.

Definition

Einfach-fokaler Anfall (► **Anfall, fokaler (einfach-fokaler)**) mit einem vom Epigastrium aufsteigenden Gefühl des Unwohlseins. Tritt in der Regel als Aura vor ► **komplex-fokalen** oder sekundär ► **generalisierten tonisch-klonischen Anfällen**, seltener auch isoliert auf.

Einleitung

Epigastrische Auren treten in der Regel bei ► **Temporallappenepilepsien** auf.

Differenzialdiagnose

Präsynkopale Zustände mit Unwohlsein in der Magengegend können ggf. mit epigastrischen Auren verwechselt werden, haben aber meist nicht den typischen aufsteigenden Charakter.

Therapie

► Epilepsie, fokale

Prognose

► Epilepsie, fokale

Autoantikörper, antineutrophile Zytoplasma-Autoantikörper

► ANCA (antineutrophile Zytoplasma-Autoantikörper)

Autoantikörper, Kollagenosen

Synonyme

Antinukleäre Antikörper (ANA), antinukleäre Faktoren (ANF)

Definition

Sammelbegriff für gegen verschiedene Zellkernbestandteile gerichtete Antikörper. Sie werden hier im weiteren Sinne aufgefasst.

Grundlagen

Kollagenosen sind mit zahlreichen, nicht nur antinukleären Autoantikörpern (ANA) assoziiert. Das Auftreten verschiedener ANA ist ihnen jedoch gemeinsam. Obwohl ihre pathogenetische Bedeutung nicht immer klar ist, spielen die ANA als diagnostische Marker eine wichtige Rolle. Als Nachweismethode dient überwiegend die indirekte Immunfluoreszenz.

Der ursprünglich von Klemperer eingeführte Begriff „Kollagenosen“ bezog sich auf chronisch-rheumatische Erkrankungen. Heute zählen zu den „Kollagenosen im engeren Sinne“ unter Ausschluss der Rheumatoidarthritis, reaktiver Arthritiden und Autoimmun-Endokrinopathien die folgenden Krankheitsbilder: Systemischer Lupus erythematoses (SLE), Sjögren-Syndrom (SS), progressive Systemsklerose (PS), Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (MD), Mixed connective tissue syndrome (MCTD), Polymyositis/Sklerodermie (PM/Scl), Jo-1-Syndrom und andere serologisch definierten Overlap-Syndrome, Antiphospholipidantikörpersyndrom, Panarteriitis und Immunkomplexvaskulitis.

ANA werden unterteilt in Antikörper gegen DNA, Histone, DNA-Histon-Komplexe (LE-Faktor), Non-Histone und andere nukleäre Antigene, wie z.B. RNA. Sie gehören überwiegend dem IgG-Typ an. Obwohl der Nachweis von ANA ein wichtiges Kriterium für Kollagenosen darstellt, kommen ANA nicht bei allen Kollagenosen vor (z. B. ANA-negativer SLE) und werden andererseits auch bei anderen Erkrankungen (z. B. primär biliäre Zirrhose und Myasthenia gravis) und Gesunden, besonders im höheren Lebensalter, gefunden.

Die Tab. 1 gibt eine Übersicht über ausgewählte praxisrelevante ANA mit Nachweismethoden und häufigen Erkrankungen.

Autoantikörper, Kollagenosen. Tab. 1: ANA, Nachweismethoden und Vorkommen

Antigen	Wichtigste Nachweismethoden	Häufigstes Vorkommen
Ds-DNA (Doppelstrang-DNA)	Farr-Assay, ELISA, Crithidia luciliae indirekter Immunfluoreszenz-Test	SLE, SS, PM/Scl
Ss-DNA (Einzelstrang-DNA)	Farr-Assay	SLE und zahlreiche andere Kollagenosen
PCNA (proliferating cell nuclear antigen, Cyclin)	Indirekter Immunfluoreszenz-Test	SLE (selten, aber hochspezifisch)
SS-A/Ro* (p60 und p52 RNA-bindende Proteine)	ELISA, Radioimmunpräzipitationstest	SLE, neonataler und subakuter kutaner LE, SS, Sicca-Syndrom
SS-B/La* (Transkriptions- und Terminationsfaktor der RNA-Polymerase III)	ELISA, Radioimmunpräzipitationstest	SLE, neonataler LE, SS, Sicca-Syndrom
Sm=Smith bzw. soluble macroglobulin** (D1-, D2-, D3-, seltener E-, F- oder G-Proteine der in Spleißosomen vorkommenden Ribonukleoprotein-Partikel U-snRNP)	Westernblot, ELISA, indirekter Immunfluoreszenz-Test	SLE, neonataler LE
RNP=U1-snRNP/Mo** (small nuclear ribonucleoprotein particle assoziiert mit U1-RNA)	Westernblot, ELISA, indirekter Immunfluoreszenz-Test	MCTD, SLE, PM/Scl

*kommen auch im Zytoplasma vor

**gehören zu den ENA = extrahierbare nukleäre Antigene

Autoantikörper, neuronale

Definition

Sammelbegriff für gegen verschiedene Nervenzellbestandteile gerichtete Autoantikörper. Ausgenommen sind üblicherweise Myelinbestandteile.

Grundlagen

Die Antikörper sind Indikatoren paraneoplastischer neurologischer Syndrome (PNS). Ihre pathogenetische Bedeutung für Zellschädigungen im zentralen und peripheren Nervensystem variiert und ist nicht in jedem Falle geklärt. Die wichtigsten neuronalen Antikörper sind zusammen mit den assoziierten Neoplasien und neurologischen Syndromen in der Tab. 1 aufgeführt

Autoantikörper, Schilddrüsenautoantikörper

Definition

Autoantikörper gegen Bestandteile und/oder Produkte der Schilddrüse.

Grundlagen

Autoantikörper gegen das Thyreoglobulin und mikrosomale Antigene der Schilddrüsenazinuszellen besitzen Relevanz für die Hashimoto-Thyreoiditis.

Autoantikörper gegen den Thyreotropinrezeptor der Schilddrüsenfollikelzellen imitieren die Wirkung des thyreostimulierenden Hormons (TSH) aus dem Hypophysenvorderlappen. Sie sind vom IgG-Typ und werden auch als long-acting thyroid stimulator (LATS) bezeichnet. Die klinische Folge ist eine Hyperthyreose (Morbus Basedow).

Autoantikörper gegen Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) sind im Serum bei Hypothyre-

Autoantikörper, neuronale. Tab. 1: Klassifikation der PNS nach Antikörperbefunden

Antikörper, Antigen-eigenschaften	Neurologisches Syndrom	Häufig assoziierte Karzinome	Immunhistologie/Zytochemie	ImmunoBlot, Reaktion mit Proteinen	Antigen-eigenschaften
Anti-Hu, ANNA-1, Typ Ia	Limbsche Enzephalitis, Hirnstammenzephalitis, SSN, autonome Neuropathie	Kleinzelliges Bronchial-Ca> nicht kleinzelliges Ca der Lunge und der Prostata, Seminom, Neuroblastom	Färbung der Nuclei aller neuronaler Zellen, geringer auch der Zytoplasma	38–40 kDa sowie rekombinantes 43 kDa Protein (HuD)	Neuronenspezifisches RNA/DNA-Bindungsprotein
Anti-Ri, ANNA-2, Typ Ib	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom	Mamma-Ca>kleinzelliges Bronchial-Ca, Neuroblastom, Medulloblastom	Färbung der Nuclei aller neuronaler Zellen des ZNS	55–80 kDa sowie rekombinantes 55 kDa Protein	RNA-Bindungsprotein, Bedeutung für die Reifung von Neuronen
Anti-Yo, APCA-1/PCA-1, Typ1	Subakute Kleinhirndegeneration mit ausgeprägter Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus	Ovarial-Ca>Uterus-Ca, Mamma-Ca. Einzelfälle: Lymphom, Adeno-Ca der Lunge und der Parotis	Färbung des Zytoplasmas (granulär) und der proximalen Axone von Purkinjezellen	34–62 kDa aus Purkinje- und Tumorzellen sowie rekombinante CDR34/CDR62 Proteine	DNA-Bindungsproteine für die Regulation der Gentranskription
CAR	Langsam progrediente Kleinhirndegeneration mit gelegentlicher Dysarthrie und Nystagmus Subakute Retinadegeneration	Morbus Hodgkin kleinzelliges> nicht kleinzelliges Bronchial-Ca, Mamma- und Endometrium-Ca	Färbung des Zytoplasmas (feingranulär) von Purkinjezellen Färbung von retinalen Neuronen, Stäbchen und Zapfen	bislang kein definiertes Protein bekannt 23 und 48 kDa	nicht bekannt Visinin-ähnliches Protein?, Calmodulin, Ca ²⁺ -bindendes Protein?
Amphiphysin	Stiff-Person-Syndrom	Mamma-Ca, kleinzelliges Bronchial-Ca, Colon-Ca, Morbus Hodgkin	Färbung von neuronalen Zellen	128 kDa, isoliert aus neuronalen Zellen	Synaptisches Vesikelprotein, Funktion?

Autoantikörper, neuronale. Tab. 1: Klassifikation der PNS nach Antikörperbefunden (Fortsetzung)

Antikörper, Antigen-eigenschaften	Neurologisches Syndrom	Häufig assoziierte Karzinome	Immunhistologie/Zytochemie	Immunoblot, Reaktion mit Proteinen	Antigeneigenschaften
VGCC	LEMS	kleinzelliges Bronchial-Ca, Epidermoid-Ca	Färbung von Synapsen	43 kDa, 53/106 kDa (Synaptotagmin)	Synaptisches Vesikelprotein, Ca-Kanäle

Hu, Ri, Yo: Initialen der ersten Patienten, bei denen die entsprechenden PNS beschrieben wurden
 ANNA: anti-neuronal-nuclear-antibody (antineuronale nukleäre Antikörper)
 APCA: anti-purkinje-cell-antibody (Anti-Purkinjezell-Antikörper)
 PCA: purkinje-cell-antibody (Purkinjezell-Antikörper)
 CAR: cancer-associated-retinopathy (tumorassoziierte Retinopathie)
 VGCC: voltage gated calcium channels (spannungsabhängige Ca-Kanäle)

ose, Schwangerschaft und Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht.

Autoimmunerkrankungen

Synonyme

Autoaggressionskrankheiten

Definition

Erkrankungen, in deren Pathogenese autoreaktive T-Lymphozyten und/oder Autoantikörper eine wesentliche Rolle spielen.

Grundlagen

Für die Diagnose einer Autoimmunerkrankung ist die Erfüllung der Witebsky-Kriterien zu fordern:

1. Nachweis von T-Lymphozyten und/oder Antikörpern, die bei Körpertemperatur mit Antigenen der betroffenen Organe reagieren.
2. Identifizierung und Isolierung von Autoantigenen, die im Tierversuch autoreaktive T-Lymphozyten und/oder Autoantikörperbildung stimulieren.
3. Auftreten gleicher oder ähnlicher morphologischer Veränderungen im Tierversuch wie bei der menschlichen Erkrankung.
4. Übertragbarkeit der Erkrankung durch Lymphozyten und/oder Serum auf nicht immunisierte gesunde Tiere.

Die Autoimmunreaktionen können allein für den Krankheitsprozess verantwortlich sein, z. B. bei der Myasthenia gravis pseudoparalytica und Autoimmunzytopenien, den weiteren Verlauf einer Erkrankung wesentlich beeinflussen, z. B. bei der Rheumatoïdarthritis, oder lediglich diagnostische Bedeutung besitzen, z. B. Rheumafaktoren.

Das Spektrum der Autoimmunkrankheiten reicht von streng organspezifischen Erkrankungen, wie der Hashimoto-Thyreoiditis, bis zu systemischen Multiorgan-Erkrankungen mit Syndromcharakter, wie den Kollagenosen.

Automatismus

Definition

Stereotyp ablaufende, stets gleich ausgeformte Bewegungsmuster.

Einleitung

Von klinischer Bedeutung sind v. a. Automatismen während epileptischer Anfälle und spinale Automatismen bei der Untersuchung auf Hirntod:

- Bei epileptischen Anfällen können orale Automatismen, z. B. Schlucken, Kauen, Schlecken, mimisch-gestische, z. B. Nesteln, Wischen oder ambulatoische, z. B. Laufen, beobachtet werden.
- Zu den spinalen Automatismen zählen durch Berühren, Lagerung oder Diskonnektion der Beatmung induzierte motorische Äußerungen wie dystone Bewegungen, Anheben von Extremitäten (Lazarus-Phänomen), Myoklonien oder Drehbewegungen. Sie sind v. a. bei jungen Erwachsenen zu finden und können zu erheblicher Verunsicherung bei der Diagnose Hirntod führen. Zu beachten ist, dass spinale Automatismen auch beim Bulbärhirnsyndrom nicht erloschen sein müssen und bei länger bestehendem Bulbärhirnsyndrom nach zwischenzeitlichem Ausfall wieder auftreten können.

Differenzialdiagnose

Epileptische Anfälle und Automatismen beim Hirntod sind zu unterscheiden. Abzugrenzen sind Sprachautomatismen, sog. Recurring utterances oder Verbigeration im Rahmen von Schizophrenie, geistiger Behinderung und Verhaltensstörungen.

Bewertung

Beuge- und Strecksynergismen sprechen gegen die Diagnose Hirntod, ebenso Tremor, epileptische Anfälle, Pyramidenbahnzeichen und Tonus erhöhungen.

Autonomes Nervensystem, Erkrankungen

Grundlagen

Das autonome Nervensystem steuert vorwiegend unbewusste, unwillkürliche Vorgänge im

Dienste der Konstanz des inneren Milieus. Es gliedert sich in ein sympathisches und ein parasympathisches System, dessen Komponenten sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem lokalisiert sind. Neben seltenen primären Erkrankungen des autonomen Nervensystems (► **Pandysautonomie**, ► **Multisystematrophie**) tritt bei einer Vielzahl von Erkrankungen sowohl des zentralen, z. B. Multiple Sklerose (► **MS (Multiple Sklerose)**), ► **Parkinson-Syndrom** als auch des peripheren Nervensystems, (► **Polyneuropathie**) eine autonome Beteiligung auf, die sich klinisch u. a. in kardiovaskulären, gastrointestinalen, sudomotorischen, trophischen oder Störungen von Blasen-, Darm- und Sexualfunktion manifestieren.

AVM (arteriovenöse Malformation, Angiom)

Synonyme

Angiom

Definition

Angeborene, fehlerhaft Differenzierung der Arterien, Venen und Kapillaren mit arteriovenöser Fistelbildung.

Einleitung

Die Störung der Gefäßanlage entsteht in der dritten Woche der Embryonalentwicklung und führt zu einer direkten Verbindung von pialen Arterien und Venen. Die Angioarchitektur der AVM weist speisende Arterien auf, sog. „feeder“ (► **„feeder“**, **Angiom**). Der Angiomnidus stellt die arteriovenöse Kurzschlussverbindung dar, die venöse Drainage kann mono- oder multipunkulär sein und in tiefe und/oder oberflächliche Hirnvenen, die aneurysmatisch ektaisiert sein können, münden. Das von Spetzler und Martin vorgeschlagene Graduierungssystem berücksichtigt Angioarchitektur und mutmaßliche Funktionsbedeutung (Angiom <3 cm: 1 Punkt, 3–6 cm: 2 Punkte, >6 cm: 3 Punkte, oberflächlich-kortikale Venendrainage: 0 Punkte, tiefe innere/basale Venendrainage: 1 Punkt). Das betroffene Hirngewebe ist gliös verändert und funktionslos.

Klinisch können AVMs durch

- eine intrakranielle Angiomblyung (60%, ► **Blutung, Angiomblyung, intrakranielle**),

AVM (arteriovenöse Malformation, Angiom). Tab. 1: Kriterien für ein konservatives oder kuratives Therapiekonzept

Kriterien für ein <i>konservatives</i> Therapiekonzept	Kriterien für ein <i>kuratives</i> Therapiekonzept
<ul style="list-style-type: none"> Die vollständige Entfernung der AVM ist nur fraglich oder sicher nicht möglich 	<ul style="list-style-type: none"> Gute Aussicht auf vollständige Angiomausschaltung
<ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegendes, die Lebensqualität stark beeinträchtigendes neurologisches Defizit 	<ul style="list-style-type: none"> Der Angiom- oder Blutungslokalisierung zuzuordnende, den Patienten nicht wesentlich beeinträchtigende neurologische Symptomatik
<ul style="list-style-type: none"> Alter über 70 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> Alter unter 60 Jahre
<ul style="list-style-type: none"> Patient ist an seinen Zustände psychisch und sozial gut angepasst 	<ul style="list-style-type: none"> Patient ist durch die Diagnose stark beunruhigt
<ul style="list-style-type: none"> Die möglichen Folgen einer operativen Angiomentfernung wären mit der Lebensplanung des Patienten vereinbar 	<ul style="list-style-type: none"> Die möglichen Folgen einer Angiom(re)blutung wären mit der Lebensplanung des Patienten nicht vereinbar

- zerebrale Durchblutungsstörungen infolge des Steal-Effektes,
- fokal-neurologische Ausfälle (15%),
- ▶ Kopfschmerzen und
- durch ▶ zerebrale Anfälle (34%) symptomatisch werden,
- meist zwischen der 2. und 5. Lebensdekade.

Diagnostik

Zerebrale Bildgebung (CCT, CTA, kraniales MRT, MRA, Mittel der Wahl Angiographie).

Therapie

Therapieindikationen kontrovers, da wenig über den Spontanverlauf bekannt ist.

Ausweitung der Therapieindikation durch Weiterentwicklung der neuroradiologischen Intervention, Radiochirurgie (▶ Radiochirurgie, ▶ Neuroradiologie, interventionelle) und Mikrochirurgie. Endgültige Ausschaltung meist nur durch Kombination der Verfahren möglich.

gesichert

Keine.

empirisch

Siehe Tabelle 2

Nachsorge

Angiographische Verlaufskontrollen bei inkompletter Ausschaltung erforderlich.

Bewertung

Inzidenz von AVMs mit 1:100.000–125.000/Jahr, entsprechend einer Prävalenz von 0,05% der Bevölkerung angegeben. Geschlechtsverteilung Männer:Frauen 1,25:1. Nachweis mehrerer AVMs bei einem Patienten sehr selten.

Prognose

▶ Blutung, Angiom, intrakranielles.

Angiomassoziierte ▶ Epilepsien sind gut medikamentös behandelbar, Anfallsfreiheit nach Angiomexstirpation in etwa 50–70%.

Axonotmesis

Definition

Umschriebene axonale Schädigung eines Nervs ohne Kontinuitätsunterbrechung der Nerven-hüllen, häufig durch Druckschädigung. Gute Regenerationstendenz.

Axonreflextest, quantitativer sudomotorischer (QSART)

Definition

Methode zur Untersuchung der Intaktheit des peripheren sudomotorischen Systems mittels auf die Haut aufgebracht Substanzen. Auf-

AVM (arteriovenöse Malformation, Angiom). Tab. 2: Chancen und Risiken der Angiombehandlung

Behandlungsform und Risiko	Anteil [%]
<i>Endovaskuläre Behandlung</i>	
Anteil der Angiome, die kurativ embolisiert werden können	Etwa 10, abhängig von der Angioarchitektur
Passagere neurologische Symptomatik infolge der endovaskulären Angiombehandlung	Etwa 20, abhängig von Angioarchitektur und Angiomlokalisierung
Permanente, geringgradige neurologische Symptomatik infolge der endovaskulären Angiombehandlung	Bis zu 10, abhängig von Angioarchitektur und Angiomlokalisierung
Permanente, schwerwiegende neurologische Symptomatik infolge der endovaskulären Angiombehandlung	Bis zu 5, abhängig von Angioarchitektur und Angiomlokalisierung
Letale Komplikation der endovaskulären Angiombehandlung	Unter 3, abhängig vom verwendeten/verwendbaren Embolisat
<i>Radiochirurgische Behandlung am Gamma-knife</i>	
Obliterationsrate 3 Jahre nach der Bestrahlung primär kleiner Angiome	Etwa 80, abhängig von Angiomgröße und Angioarchitektur
Obliterationsrate 3 Jahre nach der Bestrahlung primär größerer, durch Embolisation partiell devaskularisierter Angiome	Etwa 50, abhängig von Größe und Angioarchitektur des Restnidus
Passagere neurologische Symptomatik infolge der Gamma-knife-Bestrahlung	Etwa 6, abhängig von Dosis und Angiomlokalisierung
Permanente neurologische Symptomatik infolge der Gamma-knife-Bestrahlung	Etwa 3, abhängig von Dosis und Angiomlokalisierung
(Re-)Blutung nach Gamma-knife-Bestrahlung	3–5
<i>Angiomexstirpation, ggf. nach Embolisation</i>	
Komplikationslose und vollständige Angiomexstirpation	Etwa 50, abhängig von Größe und Lokalisation des Angioms, endovaskulär erzielter Devaskularisation und Erfahrung des Operateurs
Passagere neurologische Symptomatik infolge der Angiomexstirpation	Etwa 20, abhängig von Größe und Lokalisation des Angioms, endovaskulär erzielter Devaskularisation und Erfahrung des Operateurs
Permanente neurologische Symptomatik (geringfügig oder schwerwiegend) infolge der Angiomexstirpation	Bis zu 30, abhängig von Größe und Lokalisation des Angioms, endovaskulär erzielter Devaskularisation und Erfahrung des Operateurs
Letaler Ausgang der Angiomexstirpation	Unter 3%, abhängig von Größe und Lokalisation des Angioms, endovaskulär erzielter Devaskularisation, Vorerkrankungen, begleitenden Läsionen und spezifischer Erfahrung des neurochirurgischen Zentrums

grund aufwendiger Methodik kein klinisches Routinediagnostikum.

Azathioprin

Synonyme

AZA, 6-(1-Methyl-4-nitroimidazol-5-ylthio) purin

Zubereitungen

Filmtabletten, Trockensubstanz zur Injektion und Infusion.

Gebräuchliche Fertigarzneimittel

Azefalk 25 mg/-50 mg Filmtabletten (Falk); Azamedac[®] Tabletten (medac), Azamedac[®] Trockensubstanz (medac); Azathioprin-ratiopharm[®] 25 mg/-50 mg Filmtabletten (ratiopharm); Imurek[®] 25/-50 Filmtabletten (GlaxoWellcome), Imurek[®] i. v. (GlaxoWellcome); Zytrem[®] 25 mg/50 mg Filmtabletten (Merckle).

Wirkungen

Azathioprin ist ein Purin-Analog (Antimetabolit) und eine inaktive Vorläufersubstanz: Intrazellulär entstehen mehrere Metabolite, wobei vor allem 6-Mercaptopurin als aktiver Metabolit anzusehen ist. Dieses führt zu einer Reduktion der DNS- und RNS-Synthese mit nachfolgendem Zelltod. Azathioprin hemmt die Teilung und Aktivierung von B- und T-Lymphozyten sowie anderer Zellen (Monozyten), die bei der Entzündungsreaktion beteiligt sind.

Pharmakologische Daten

Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ca. 90%. Die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 30%. Eliminationshalbwertszeit 4,5–5 Stunden. Abbau von 6-Mercaptopurin durch die Xanthinoxidase inaktive 6-Thioharnsäure und Eliminierung über die Niere. Elimination durch Hämodialyse möglich. Wirkungseintritt frühestens nach 4–6 Wochen, in der Regel nach 3–6 Monaten.

Anwendungsgebiete

Langzeitimmunsuppression bei

- Myasthenia gravis.
- Poly- und Dermatomyositis.
- Immulogisch vermittelten entzündlichen Neuropathien (CIDP).
- Encephalomyelitis disseminata, schubförmige Verlaufsform (vor allem bei Unverträglichkeit oder Ablehnung anderer Basistherapeutika durch den Patienten).
- Vaskulitiden (Arteriitis temporalis).
- Neurosarkoidose.
- Morbus Behçet.

Dosierung und Art der Anwendung

Initial einschleichende Behandlung mit 50 mg

Azathioprin/d. Dann innerhalb einer Woche auf die angestrebte Dosis steigern. Kontrollierte Studien zur Dosisfindung existieren nicht. Es hat sich eine Dosierung von 2–4 mg/kg Körpergewicht/d (in der Regel 100–200 mg/d) etabliert. Die Therapiekontrolle erfolgt zusätzlich über das Blutbild. Die angestrebte Leukozytenzahl ist 3500–4000/μl bei einer Lymphozytenzahl von 800–1200/μl. Weiterhin sind die Transaminasen zu kontrollieren. Die Kontrolle sollte im 1. Monat wöchentlich, im 2. und 3. Monat zweiwöchentlich, konsekutiv monatlich erfolgen. Bei einer ausbleibenden Lymphopenie ist eine Dosisadaptation bis max 250 mg/d anzustreben. Bei einer Leukopenie mit Leukozyten <3500/μl sollte eine 50%ige Dosisreduktion und bei <3000/μl das Absetzen des Azathioprin bis zur Normalisierung der Leukozytenwerte erfolgen. Bei einer Thrombopenie sind ein Absetzen für mindestens 3–4 Tage unter weiteren Laborkontrollen notwendig.

Vor Therapiebeginn ist ein Blutbild inklusive Leukozyten, Hämoglobinwert, MCV, Thrombozyten, Bestimmung der Leberwerte sowie ein Schwangerschaftstest durchzuführen.

Unerwünschte Wirkungen

Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhöe, Cholestase, selten toxische Pankreatitis oder Hepatitis). Anstieg der Leberenzyme. Drug-fever. Keine sicher erhöhte Infektanfälligkeit, jedoch unter Umständen schwererer Verlauf. In einzelnen Studien nach langjähriger Therapie leichte Zunahme der Manifestationsrate von Non-Hodgkin-Lymphomen.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkung

Schwere Leber-, Nieren- und Knochenmarkschäden. Bekannte Allergien gegen AZA und/oder 6-Mercaptopurin. Chronische Infektionskrankheiten (Tbc, chronische bakterielle oder virale Infekte, Mykosen). Schwangerschaft bzw. Kinderwunsch, Stillzeit. Antikonzeption für beide Geschlechter unter AZA-Medikation. Impfung mit Lebendimpfstoffen.

Wechselwirkungen

Senkung des Phenytoinspiegels durch gleichzeitige Azathioprintherapie. Anstieg des Azathioprinpiegels (Dosisreduktion um 25%) durch gleichzeitige Therapie mit Allopurinol.

Alternativ kann man statt Allopurinol ein Urikosurikum einsetzen.

Bewertung

Es existieren bisher keine prospektiven doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Studien unter Einbeziehung von MRT-Kriterien für den Einsatz von Azathioprin in der Behandlung der Multiplen Sklerose. Die MS-Therapie Konsensus Gruppe ordnete Azathioprin in die Gruppe der Basistherapeutika ein. Für die Behandlung der Multiplen Sklerose findet zur Zeit eine Phase II – Studie zur Kombinationstherapie von Azathioprin mit Interferon beta-1a statt. Eine Metaanalyse belegt einen Benefit für MS-Patienten mit schubförmiger Verlaufsform. Für die Myasthenia gravis ist ein Therapiebenefit in verschiedenen randomisierten doppelblinden und retrospektiven Studien belegt. In offenen Fallkontrollstudien wurde ein Nutzen für die inflammatorischen Myopathien und die CIDP nachgewiesen. Die Behandlung der Arteriitis temporalis sowie der Neurosarkoidose erfolgt empirisch.

Literatur

1. Confavreux C, Saddinger P, Grimaud J. et al. (1996) Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis. A case-control study. *Neurology* 46:1607–1612.
2. MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), (1999). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 70:371–386.
3. MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), (2001). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. I. Ergänzung Dezember 2000. *Nervenarzt* 72:150–157.
4. Pette M (1999). Immunsuppressive, immunmodulatorische Therapie. In: Zettl UK, Mix E (Hrsg.) *Klinische Neuroimmunologie*, Verlag de Gruyter, Berlin-New York. S. 261–276.
5. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH (1996). The purin antagonists: Azathioprine and mycophenolat mofetil. In: KF Austen, SJ Burakoff, FS Rosen et al. (Hrsg.) *Therapeutic Immunology*. Blachwell sciences, Cambridge. S. 44–56.

Azetylcholin

Synonyme

(2-Acetoxyethyl)-trimethylammonium

Gebrauchliche Fertigarzneimittel

Miochol[®] (Cooper Vision, Großbritannien):

20 mg Azetylcholin-Chlorid mit Lösungsmittel zur Herstellung von 2 ml einer 1%igen Lösung zur topischen Anwendung am Auge.

Wirkungen

Skelettmuskelkontraktion, Bradykardie, verlängerte Überleitungszeit und Refraktärzeit des Herzens, leichte Vasodilatation, Bronchokonstriktion und vermehrte Bronchialsekretion, Zunahme der Magen-Darm-Motilität, Erschlaffung der Sphinkteren, vermehrte Sekretion endo- und exokriner Drüsen, Miosis.

Pharmakologische Daten

Gut wasserlösliches, weißes kristallines Pulver. Azetylcholin ist ein physiologischer Transmitter mit einem breiten Bereich an Wirkungen. Extern zugeführt wirkt es als starkes Parasympathomimetikum. Nikotinische Wirkungen hat es am Skelettmuskel, den autonomen Ganglien und dem Nebennierenmark. Azetylcholin wird von postganglionären parasympathischen (und teilweise sympathischen) Nerven freigesetzt und entfaltet muskarinerge Wirkungen: Vasodilatation, Bradykardie, Vagusstimulation, tonische Aktivierung glatter Muskulatur, Lakrimation, Salivation. Azetylcholin ist kurz wirksam, weil es von Cholinesterasen inaktiviert wird.

Anwendungsgebiete

Das Hauptanwendungsgebiet ist als sofort wirkendes Miotikum in der Kataraktchirurgie am Auge. Wegen der sehr kurzen Wirkdauer ist der Einsatz limitiert.

Dosierung/Anwendung

1%ige, wäßrige Lösung konjunktival.

Unerwünschte Wirkungen

Die Nebenwirkungen ergeben sich aus dem pharmakologischen Profil: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Flush, Schwitzen, Tränenfluss, Speichelfluss, Rhinorrhöe, unwillkürlicher Urin- bzw. Stuhlabgang, Bradykardie, Hypotension, vorübergehender Herzstillstand, Bronchokonstriktion, sternales Engegefühl.

Wechselwirkungen

Cholinesterasehemmer verstärken und verlängern die Wirkung von Azetylcholin.

Bewertung

In der Neurologie wird man Azetylcholin allen-

falls für die Differenzierung von Pupillenstörungen heranziehen.

Azetylcholinesterase

Synonyme

Cholinesterase I, Azetylcholin-Azetylhydrolase, wahre Cholinesterase

Grundlagen

Die spezifische Azetylcholinesterase kommt neben der motorischen Endplatte noch in der grauen Substanz des ZNS vor, ferner in sympathischen Ganglien und in Erythrozyten, nicht aber im Blutplasma. Daneben gibt es eine unspezifische Cholinesterase, die Acylcholin-Acylhydrolase (Pseudocholinesterase, Cholinesterase II), die im Plasma, in der Leber, verschiedenen inneren Organen und in der weißen Substanz des ZNS vorkommt. Beide Enzyme werden durch Cholinesterasehemmer gehemmt. Die Plasmacholinesterase wird z. B. zur Beurteilung der Lebersyntheseleistung herangezogen sowie bei V. a. Pestizidintoxikationen.

Für die Neurologie hat die muskuläre Cholinesterase die größere Bedeutung. Das Enzym sorgt durch Spaltung der Esterbindung in Cholin und Azetat für die Inaktivierung des Azetylcholins. Hemmung des Enzyms führt zu vermehrter Verfügbarkeit des Transmitters im synaptischen Spalt. Diesen Effekt macht man sich bei der Myasthenia gravis diagnostisch (Tensilon-Test) und therapeutisch nutzbar. Die Hemmung hat ein Optimum. Wird dieses überschritten, so führt das Zuviel an Transmitter zur Desensibilisierung der Muskelmembran. Die Rezeptoren sprechen vorübergehend nicht mehr auf Azetylcholin an. Es resultiert eine Parese. Dies ist das Problem der ► **cholinergen Krise** und ein Teilproblem der insensitiven Krise.

Azidothymidin (AZT)-Myopathie

Synonyme

► Zidovudine-Myopathie

Definition

Histologisch als Myopathie mit Ragged-red-Fasern charakterisierte Myopathie bei Patienten, die längere Zeit mit Azidothymidin behandelt werden.

Einleitung

Eines der wichtigsten Mittel zur Behandlung des AIDS-Erregers HIV ist Azidothymidin (AZT). Relativ viele Patienten, die über lange Zeit mit AZT behandelt werden, entwickeln eine Myopathie, die sich als mitochondriale Myopathie einordnen lässt. Tiere, die längere Zeit mit AZT behandelt werden, entwickeln eine entsprechende Myopathie.

Die Ragged-red-Fasern sind bevorzugt schnelle Fasern. In den betroffenen Fasern nimmt die mitochondriale DNS ab. Deletionen werden nicht gefunden. Experimentell zeigt sich auch ein Effekt auf die Atmungskettenproteine. Neben dem Skelettmuskel können Herz und Leber betroffen sein.

Bei Kindern, die pränatal AZT exponiert waren ohne mit HIV infiziert zu werden, entwickeln sich nicht selten bleibende, schwere Missbildungen, die unter anderem das Nervensystem betreffen können.

Diagnostik

Klinische Untersuchung, Serum-CK, Laktat in Ruhe und nach Belastung, Elektromyographie und ggf. Muskelbiopsie zur Abgrenzung der bei HIV-Patienten ebenfalls möglichen Polymyositis.

Therapie

Symptomatisch. Umsetzung der antiretroviralen Therapie.

Prognose

Wenn die Myopathie zügig erkannt wird und die Therapie umgestellt werden kann, ist die Prognose gut. Ein größeres Problem stellt die AZT-Fetopathie dar.