

Metabolische Störungen

36.1 Neurologische Komplikationen bei Organtransplantation – 605

A. Straube, C. Padovan, M. Klein

36.1.1 Transplantatunabhängige neurologische Komplikationen – 607

36.1.2 Transplantatspezifische neurologische Komplikationen – 612

36.2 Enzephalopathien bei metabolischen Erkrankungen – 615

F. Erbguth

36.2.1 Spezifische metabolische Enzephalopathien – 617

36.2.2 Enzephalopathien aufgrund Elektrolyt- und Osmolaritätsstörungen – 623

36.2.3 Enzephalopathien aufgrund Glucosestoffwechselstörungen – 625

36.2.4 Seltene Enzephalopathieursachen – 626

36.3 Alkohodelir und Wernicke-Enzephalopathie – 627

M. Maschke, C. Klawe

36.3.1 Alkohodelir – 627

36.3.2 Wernicke-Enzephalopathie – 631

36.4 Autonome Störungen – 634

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

36.4.1 Neurogen bedingte kardiovaskuläre Störungen – 642

36.4.2 Neurogenes Lungenödem – 644

36.4.3 Hyperthermie – 645

36.4.4 Besonderheiten einzelner Krankheitsbilder – 645

36.5 Zentrale pontine Myelinolyse – 650

F. Erbguth

36.6 Basalganglienerkrankungen in der Intensivmedizin – 654

J. Klucken, W. Fogel, W. Oertel, J. Winkler

36.6.1 Intensivmedizinische Komplikationen von Basalganglienerkrankungen – 654

36.6.2 Unwillkürliche Bewegungsstörungen im Rahmen anderer intensivpflichtiger Erkrankungen – 658

36.7 Neuroendokrinologie – 660

M. Bettendorf

36.7.1 Hypothalamisch-hypophysäre Hormonachsen – 660

36.7.2 Wasserhaushalt und Hyponatriämie – 661

Literatur – 664

36.1 Neurologische Komplikationen bei Organtransplantation

A. Straube, C. Padovan, M. Klein

Einführung

Bei fortgeschrittenem Organversagen von Niere, Herz, Leber oder Lunge stellt eine Organtransplantation meist das einzige kurative Therapieverfahren dar. Daneben ist die allogene bzw. in Sonderfällen auch die autologe Knochenmarktransplantation eine Therapieoption bei Leukämien, Lymphomen, myelodysplastischen Syndromen, angeborenen Stoffwechsel- und Immundefekten sowie auch in seltenen Fällen bei schweren Autoimmunerkrankungen.

Nach Organtransplantation treten bei 30–60 % der Patienten neurologische Komplikationen auf. Differenzialdiagnostisch müssen vorbestehende, durch die Grunderkrankung bedingte Störungen von perioperativen Komplikationen, metabolisch bedingten neurologischen Störungen und Nebenwirkungen der meist notwendigen immunsuppressiven Medikation abgegrenzt werden. Immunsuppressiva können sowohl direkt durch Neurotoxizität als auch indirekt durch Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) Komplikationen verursachen. Zudem können sie langfristig zu ZNS-Malignomen führen. Während metabolische Enzephalopathien oder opportunistische ZNS-Infektionen bei allen Patienten nach Transplantation etwa gleich häufig auftreten können, sind andere neurologische Syndrome für bestimmte Organtransplantationen typisch.

■ Symptome

In der Akutphase nach Transplantation ist die klinisch-neurologische Beurteilbarkeit der Patienten durch Analosedierung, notwendige maschinelle Beatmung und einen meist reduzierten Allgemeinzustand stark eingeschränkt. Bei den häufig medikamentös oder metabolisch-enzephalopathisch bewusstseinsgestörten Intensivpatienten sind eine Zunahme der Komatiefe, fokale oder generalisierte motorische epileptische Anfälle, asymmetrische Schmerzabwehr oder Spontانبewegungen, Pupillenstörungen oder spezielle Okulomotorikbefunde (z. B. vertikale Bulbusdivergenz) wichtige Warnsignale, die auf ZNS-Komplikationen hinweisen.

Bei postoperativ wachen Patienten können sich neurologische Komplikationen mit sehr unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, leichten deliranten oder psychotischen Episoden, milden Bewusstseinsstörungen oder epileptischen Anfällen manifestieren. Ursächlich kommen zerebrovaskuläre Komplikationen, ZNS-Infektionen, metabolische Störungen oder eine pharmakogene Neurotoxizität in Frage, wobei bestimmte neurologische Symptome bei bestimmten Transplantationen gehäuft auftreten (■ Tab. 36.1).

■ Diagnostik

Einen Überblick über die Differenzialdiagnosen bei Organtransplantierten, geordnet nach klinischen Leitsymptomen, gibt ■ Tab. 36.2.

■ **Tabelle 36.1** Typische und relativ häufige Komplikationen nach Organtransplantation

Transplantation (Häufigkeit neurologischer Komplikationen)	Komplikation (Häufigkeit)
Lunge (68–92 %) [40], [52] ^{a,c}	<ul style="list-style-type: none"> – Enzephalopathie (25 %)^c – Epileptische Anfälle (8–20 %)^c – Zerebrale Ischämie, evtl. Luftembolie (3–7 %)^{a,c} – ZNS Infektionen (3–11 %)^{a,c} – Polyneuropathie (8 %)^c – Myopathie (5 %)^c
Leber (8–70 %) ^a	<ul style="list-style-type: none"> – Epileptische Anfälle (25–45 %)^a – Enzephalopathie (11–28 %)^a – Intrakranielle Blutung bei Gerinnungsstörung (2–6,5 %)^a – Zentrale pontine oder extrapontine Myelinolyse (1–8 %)^a – ZNS-Infektionen (5 %)^a – Läsion des Plexus brachialis – Hirnödem/intrakranielle Drucksteigerung bei akutem Leberversagen – Pulmonale und ZNS-Aspergillose
Herz (14–48 %) ^{a,b}	<ul style="list-style-type: none"> – Perioperative zerebrale Embolie (3–24 %)^{a,b} – Neuropathie (8,9 %)^b – ZNS Infektionen (8,7 %)^b – Epileptische Anfälle (7,6 %)^b – Intrazerebrale Blutung (7,6 %)^b – Enzephalopathie (6,4 %)^b – Läsion des N. phrenicus oder Plexus brachialis (2,5 %)^b – ZNS-Lymphom (1,2 %)^b
Pankreas (40 %) ^a	<ul style="list-style-type: none"> – Hypoxische Enzephalopathie (20 %)^a – Epileptische Anfälle (13 %)^a – Zerebrale und spinale Ischämie (7 %)^a – Angiopathie – Karpaltunnelsyndrom
Niere (6–21 %) ^a	<ul style="list-style-type: none"> – Zerebrale Ischämie (8 %)^a – Läsion des N. femoralis und N. cutaneus femoris lateralis (2 %)^a – ZNS Infektionen (4–13 %)^a – Hypertensive Enzephalopathie – Enzephalopathie bei akuter Organabstoßung – Kopfschmerzen
Knochenmark (14 %) ^d	<ul style="list-style-type: none"> – Enzephalopathie (5,7 %)^d – Zerebrale Ischämie (1,6 %)^d – ZNS Infektionen (2,6 %)^d – Mono- oder Polyneuropathien (4,1 %)^d – Leukenzephalopathie – Intrakranielle Blutung – Neurologische Manifestationen einer Graft-versus-host-Reaktion: Myasthenie, Myositis, Polyneuropathie, ZNS-Beteiligung

^a Lit. [40].

^b Lit. [27].

^c Lit. [52].

^d Lit. [4].

■ **Tabelle 36.2** Differenzialdiagnose von neurologischen Leitsymptomen nach Organtransplantation

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

CMV Zytomegalievirus, HSV Herpes-simplex-Virus, HTX Herztransplantation, KMT Knochenmarktransplantation, LTX Lebertransplantation, LuTX Lungentransplantation, NTX Nierentransplantation, PML progressive multifokale Leukenzephalopathie, PRES posteriores reversibles Vasokonstriktionssyndrom, VZV Varizella-Zoster-Virus.

Zur differenzialdiagnostischen Einordnung von klinischen Syndromen nach Transplantation werden bildgebende, laborchemische, mikrobiologische und elektrophysiologische Untersuchungen benötigt. Mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie (MRT) können ischämische Infarkte, intrakranielle Blutungen, Hirnabszesse, Granulome, Marklagerveränderungen oder ein Hirnödeme nachgewiesen werden. Neben der Bestimmung von systemischen Entzündungszeichen, Gerinnungsparametern, Nierenretentionswerten, Elektrolytkonzentrationen, Glucose, Laktat und Ammoniak muss ggf. der Ciclosporin- bzw. Tacrolimuspiegel untersucht werden.

Die Liquordiagnostik sollte neben Routineparametern mikrobiologische Untersuchungen auf Bakterien und Pilze sowie Viren durch jeweils geeignete Nachweismethoden (direkter Erregernachweis durch Ausstrich, Kultur, oder PCR sowie indirekter Erregernachweis durch Antigenachweis oder Serologie (Liquor/Serum Antikörperindex)) beinhalten. Bei der Liquordiagnostik ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der Immunsuppression die für eine Infektion sonst typischen Befunde (Zellzahl- und Eiweißerhöhung im Liquor) sowie der indirekte Erregernachweis mittels Serologie negativ sein können. Bei Z. n. KMT ist die Indikation zur Liquorpunktion streng zu stellen, da gehäuft Hygrome entstehen können. Unklare zerebrale Raumforderungen erfordern ggf. eine (stereotaktische) Biopsie. Bei vermutetem non-convulsiven Status oder bei epileptischen Anfällen ist eine Elektroenzephalographie notwendig.

36.1.1 Transplantatunabhängige neurologische Komplikationen

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

Neurotoxizität der Immunsuppressiva

Ciclosporin

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

Nephro- und Hepatotoxizität sowie die Induktion einer arteriellen Hypertonie.

■ Ätiologie und Symptomatik

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

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

Ciclosporin ist epileptogen, führt spiegelabhängig bei 2–6 % der Patienten zu fokalen oder generalisierten Anfällen und kann bei Überdosierung einen schwer behandelbaren Status epilepticus verursachen.

Ätiologisch wird für den Ciclosporin-induzierten Tremor eine Sympathikusaktivierung postuliert. Kopfschmerzen sind durch eine NO-Freisetzung verursacht. Als Ätiologie für schwere Neurotoxizitätssyndrome wird eine Störung der Blut-Hirn-Schranke diskutiert. Zu hohe Ciclosporinserumspiegel verursachen regelhaft Nebenwirkungen. Die Ciclosporinserumwerte liegen bei Patienten mit einer Neurotoxizität häufig noch im oberen therapeutischen Bereich.

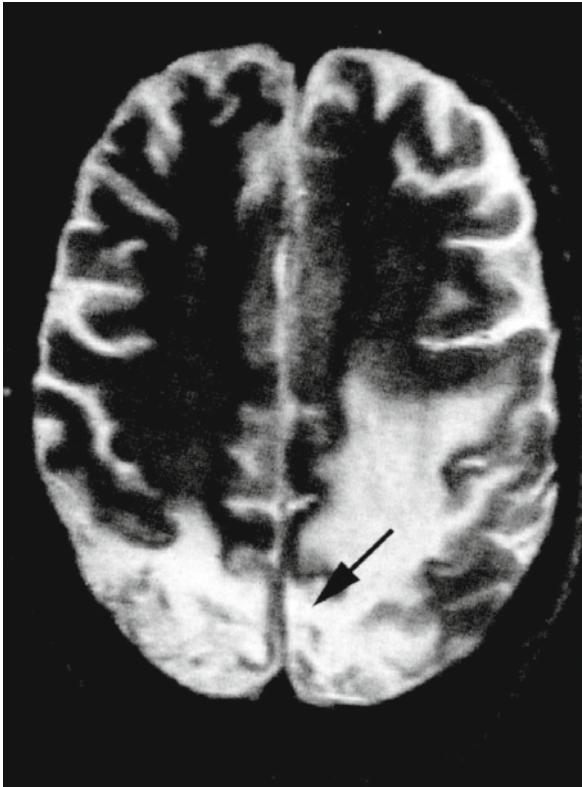
- **Eine Neurotoxizität tritt vermehrt bei Hypocholesterinämie, Hypomagnesiämie, Therapie mit β -Lactamantibiotika, hochdosierter Steroidmedikation, arterieller Hypertonie und Urämie auf.**

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

■ Diagnostik und Therapie

Bei Patienten mit Ciclosporinneurotoxizität können bildgebend typischerweise parieto-okzipitale, konfluierende Marklagerveränderungen ohne KM-Aufnahme nachgewiesen werden (▣ Abb. 36.1), wobei die Magnetresonanztomographie mit Flair-gewichteten Sequenzen die sensitivste Methode darstellt. Diese PRES-ähnlichen Veränderungen (posteriore reversible Enzephalopathie) können aber auch asymmetrisch und frontal zu finden sind. Als unspezifischer, aber doch regelhaft vorhandener Liquorbefund findet sich bei Patienten mit Neurotoxizität eine Schrankenstörung.

Die Behandlung dieser direkten Ciclosporinnebenwirkungen besteht bei leichteren Formen in einer Dosisreduktion, bei schwerer Neurotoxizität muss die Immunsuppres-



■ **Abb. 36.1** Okkzipital betonte multifokale Marklagerveränderungen infolge einer Ciclosporinbehandlung bei einem 35-jährigen Patienten nach Knochenmarktransplantation (T2-gewichtetes MRT)

sion auf Tacrolimus oder – sofern möglich – auf Mycophenolat mofetil oder Sirolimus (s. unten) umgestellt werden. Daneben müssen eine normotone Blutdruckeinstellung und eine Korrektur metabolischer Störungen (Clearance, Magnesium, Cholesterin) angestrebt werden. Epileptische Anfälle sollten wegen der geringeren Enzyminduktion vorzugsweise mit Valproat, Gabapentin oder Levetiracetam behandelt werden. Bei isolierten Kopfschmerzen wird ein Therapieversuch mit Propranolol empfohlen. Bei rechtzeitigem Absetzen sind die meisten Ciclosporin Nebenwirkungen reversibel.

Tacrolimus

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

■ Ätiologie und Symptomatik

Eine Neurotoxizität kommt bei etwa 30–50 % der Organtransplantierten vor und äußert sich mit Kopfschmerzen, Paräs-

thesien, Tremor, Ängstlichkeit, Unruhe, Alpträumen und Schlafstörungen.

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

■ Diagnostik und Therapie

Kernspintomographisch kommen bei Patienten mit Tacrolimusneurotoxizität multifokale Marklagerveränderungen zur Darstellung. Diese treten oft mit etwas Latenz zur Klinik auf, zeigen – im Gegensatz zu Ciclosporin – teilweise eine Kontrastmittelaufnahme und sind nicht typischerweise um die Hinterhörner, sondern mehr im subkortikalen Marklager lokalisiert. Differenzialdiagnostisch muss – neben vaskulären oder infektiösen Erkrankungen – bei Lebertransplantierten eine extrapontine Myelinolyse abgegrenzt werden.

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

Mycophenolat mofetil

Mycophenolat mofetil (CellCept) wird meist als additives Immunsuppressivum nach Organtransplantation zur Reduktion der Abstoßungsrate eingesetzt, da es als Antimetabolit neben T-Zellen auch die Proliferation von B-Zellen und die Antikörperproduktion von Plasmazellen supprimiert. Systemische Nebenwirkungen treten in Form von Leukopenien, gastrointestinalen Beschwerden und einer möglicherweise erhöhten Rate viraler Infektionen (vor allem CMV; ► Kap. 32) auf.

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

Sirolimus

Sirolimus (Rapamune) ist in den letzten Jahren vermehrt zur Immunsuppression eingesetzt worden: Vorteile dieses mTOR-Inhibitors sind die fehlende Nephrotoxizität und die – aufgrund eines antiangiogenetischen Effekts – möglicherweise seltenere Induktion von Sekundärmalignomen.

Systemische Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Anämie, Thrombozytopenie, Gelenkschmerzen, Hyperlipidämie und Hypokaliämie. Neurologische Komplikationen unter Sirolimus wurden bislang kaum berichtet, weshalb Patienten mit Neurotoxizität unter Ciclosporin oder Tacrolimus

von einer Umstellung auf Sirolimus profitieren können. Für das ähnlich wirkende Everolimus sind bislang keine systematischen neurologischen Nebenwirkungen beschrieben.

Steroide

Glucocorticoide werden sowohl zur chronischen Immunsuppression als auch zur Therapie einer akuten Organabstoßung eingesetzt. Da Steroide nicht selektiv auf die zelluläre und humorale Immunität wirken, besteht ein höheres Risiko opportunistischer Infektionen. Dazu kommen multiple systemische Nebenwirkungen einer länger dauernden Steroidtherapie.

■ Symptomatik

Die häufigsten neurologischen Steroidnebenwirkungen sind Myopathien und psychiatrische Symptome. Wahrscheinlich 50 % der mit mittelhohen Steroiddosen behandelten Patienten entwickeln nach 4–6 Wochen eine Myopathie mit proximalen, zunächst hüftbetonten Paresen. Bei symptomatischen Patienten ist eine Dosisreduktion nur selten möglich, weshalb ein Umsetzen auf ein nichtfluoriertes Steroid versucht werden kann. Die Rückbildung einer Steroidmyopathie ist erst 2–8 Monate nach Absetzen zu erwarten. Das Risiko erhöht sich, wenn weitere Substanzen mit einem Risiko zur Myopathieentstehung gegeben werden (z. B. Statine, Valproinsäure, Makrolidantibiotika usw.).

Eine Stimmungsaufhellung tritt fast regelhaft unter Steroidtherapie auf, daneben finden sich milde psychiatrische Symptome wie Unruhe, Ängstlichkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Eine Steroidpsychose findet man bei etwa 3 % der Patienten, wobei affektive Störungen, schizophrene oder delirante Bilder vorkommen können.

■ Therapie

Therapeutisch sollten Steroide abgesetzt oder zumindest auf nichtfluorierte Steroide umgesetzt werden, eine symptomatische Gabe von Neuroleptika oder Sedativa kann notwendig sein. Bei Tagesdosen über 30 mg Prednisolonäquivalent tritt selten eine epidurale Lipomatose mit Kompression des Myelons oder der Cauda equina auf, die sich klinisch mit Rückenschmerzen, radikulären Syndromen oder einer Myelopathie manifestieren kann. Therapeutisch kann eine neurochirurgische Dekompression und Resektion notwendig werden, es sind aber auch Besserungen nach Absetzen der Steroide berichtet worden.

Azathioprin

Azathioprin (Imurek) wird nur selten zur chronischen Immunsuppression nach Organtransplantation eingesetzt. Azathioprin supprimiert die zelluläre und humorale Immunität. Hauptnebenwirkungen sind die Myelosuppression, Durchfälle und die Hepatotoxizität. Direkte neurotoxische Nebenwirkungen sind bisher nicht beschrieben.

Thalidomid

Thalidomid wird bei Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) nach Knochenmarktransplanta-

tion als zusätzliches Immunsuppressivum gegeben und kann schwere, z. T. irreversible schmerzhafte axonale Polyneuropathien und selten auch Bewusstseinsstörungen verursachen.

Immunsuppressiva bei akuter Abstoßung

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

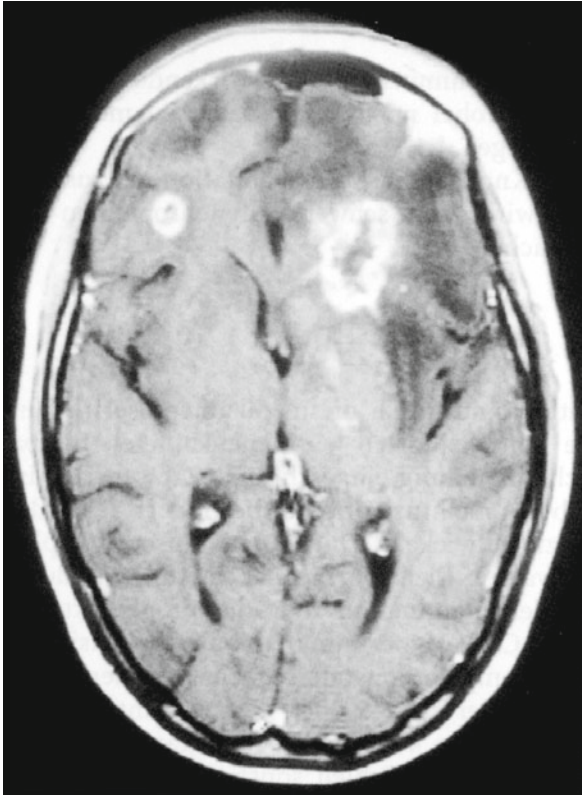
Seltener entwickeln Patienten nach OKT3 ein enzephalopathisches Syndrom mit Fieber, Apathie, erhöhtem Muskeltonus, Liquorpleozytose und einem Hirnödem (vereinzelte sind auch Patienten mit subkortikalen, Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen beschrieben), das sich meist langsamer über 2–3 Wochen – ebenfalls unabhängig von der Fortführung der OKT3-Behandlung – rückbildet.

Polyklonale Pferde-, Ziege- oder Kaninchenantisera gegen Thymozyten (**ATG**) oder Lymphozyten (**ALG**) werden selten bei akuter Abstoßung und zur initialen Induktion einer Immunsuppression eingesetzt. Nach ATG- oder ALG-Gabe kann eine Serumkrankheit als systemische Nebenwirkung auftreten. Durch eine ATG/ALG-induzierte Zytokinfreisetzung können selten Symptome ähnlich einer OKT3-Neurotoxizität auftreten. Ähnliche Symptome werden selten auch unter Immunglobulinen, die z. B. bei Antikörpermangelsyndromen gegeben werden, gesehen.

ZNS-Infektionen

Transplantierte Patienten sind durch die meist notwendige kontinuierliche Immunsuppression, durch perioperative Eintrittspforten wie zentrale Venenkatheter, Beatmungstube und Portsysteme sowie durch eine häufig eingeschränkte Abwehrlage als Folge der Grunderkrankung (Diabetes mellitus, Urämie, Lebererkrankung) gefährdet, infektiologische Komplikationen zu entwickeln (► Kap. 32).

Durch den Einsatz lymphozytenspezifischer Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, durch die selektive perioperative Darm- und Munddekontamination und die prophylaktische Gabe von Fluconazol, Aciclovir und CMV-Hyperimmunglobulin bei Risikopatienten konnte die infektiologische Komplikationsrate reduziert werden. ZNS-Infektionen treten aber dennoch kumulativ bei etwa 5–10 % aller Organtransplantierten auf und haben eine hohe Mortalität von 44–77 %. Bei Patienten nach Organtransplantation können typische klinische Zeichen einer ZNS-Infektion wie Fieber oder Meningismus fehlen, ferner kann initial die klinische Beurteilbarkeit (postoperative Analgosedierung, Organversagen) eingeschränkt sein.



■ **Abb. 36.2** Zerebrale Aspergillose bei einer 22-jährigen Patientin nach Knochenmarktransplantation: Multiple, meist raumfordernde und ringförmig kontrastmittelanreichernde Herde (T1-gewichtetes MRT nach Gadolinium-Gabe)

■ Symptomatik und Diagnostik

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

Das klinische Syndrom gibt differenzialdiagnostische Hinweise, da eine **akute Meningitis** häufig durch *Listeria monocytogenes* verursacht wird, während eine **subakute** oder **chronische Meningitis** eher durch *Cryptococcus* oder andere Pilze oder *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufen wird. Eine **Enzephalitis** kann durch viele Erreger bedingt sein, wobei eine langsam progrediente kognitive Einschränkung mit Fokalneurologie häufig durch eine *JC-Papovavirus*-Infektion (progressive multifokale Leukenzephalopathie, PML) verursacht wird. Beschrieben sind als weitere Enzephalitiserreger u. a. HSV, VZV, CMV, HHV6, HHV7, HHV8, BK-Virus, EBV und Adenoviren. Fokale raumfordernde entzündliche Herde oder Abszesse werden häufig durch eine Infektion mit *Aspergillus* (■ Abb. 36.2), *Toxoplasma gondii*, *Listeria* oder *Nocardia* verursacht. Zu beachten ist, dass bei immunsuppre-

mierten Patienten auch bei Hirnabszessen eine Kontrastmittelaufnahme in der Bildgebung fehlen kann.

Auch der zeitliche Abstand zwischen Transplantation und Auftreten der ZNS-Infektion gibt Anhaltspunkte über den möglichen Erreger: Innerhalb des ersten Monats nach Transplantation kommen perioperative Wund- oder Katheterinfektionen sowie pulmonale und urogenitale Infektionen (Bakterien, *Candida*) vor, die nur extrem selten als septische Herdenzephalitis das ZNS involvieren. Vereinzelt treten innerhalb des ersten Monats reaktivierte oder durch das Transplantat übertragene ZNS-Infektionen oder auch opportunistische ZNS-Infektionen (vor allem *Aspergillus*) auf. Eine absolute Ausnahme war die Transplantat-bedingte Übertragung von Tollwut auf drei Empfänger eines an Tollwut verstorbenen Spenders.

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

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

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

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

■ Therapie

Bei den meisten ZNS-Infektionen ist eine frühe antiinfektiöse Therapie ein wichtiger prognostischer Faktor. Infolgedessen empfiehlt sich nach initialer Gewebegewinnung zur Erregerdiagnostik eine breite antiinfektiöse Therapie, die das wahrscheinlichste Erregerspektrum in Abhängigkeit von

Vorgeschichte, klinischer Symptomatik und Befundkonstellation (Liquor, zerebrale Bildgebung, systemische Begleitmanifestationen) abdeckt. Sobald der ursächliche Erreger identifiziert ist, sollte die Therapie erreger- und antibiotikgerecht adaptiert werden. Ggf. muss im Einzelfall eine Reduktion der Immunsuppression erwogen werden. Die Therapie der häufigsten ZNS-Infektionen nach Organtransplantation findet sich im Überblick in ■ Tab. 36.3.

Tabelle 36.3 Therapie häufiger ZNS-Infektionen nach Transplantation

Erreger	Syndrom/Lokalisation	Therapie
Protozoen^a		
<i>Toxoplasma</i>	Fokale Enzephalitis	Akuttherapie: Pyrimethamin (1. Tag 100 mg p.o., dann 50–100 mg/Tag p.o.) + Sulfadiazin (1,5 g/Tag p.o.) (+ Folsäure [15 mg/Tag]) über 3–4 Wochen Alternativ für Sulfadiazin: Clindamycin (4×600 mg/Tag i.v. oder p.o.) Erhaltungstherapie: Cotrimoxazol 480 mg/Tag
Pilze^b		
<i>Candida spp.</i>	Akute Meningitis, Hirnabszess	Amphotericin B (0,7–1,0 mg/kgKG/Tag i.v.) + Flucytosin (4×25 mg/kgKG/Tag p.o., Serumspiegel: 40–60 µg/ml) für 2–4 Wochen, dann Fluconazol 800 mg/Tag p.o. Alternativ für Amphotericin B (Nephrotoizität): liposomales Amphotericin B (5 mg/kg/Tag i.v.)
<i>Aspergillus spp.</i>	Hirnabszess, hämorrhagische fokale Enzephalitis	Voriconazol (i.v.: 1. Tag: 2×6 mg/kgKG, dann 2×3 mg/kg, p.o.: 1. Tag 2×400 mg/Tag, dann 2×200 mg/Tag) Ggf. + Amphothericin B
<i>Cryptococcus</i>	Subakute/chronische Meningitis	Amphotericin B (0,7–1,0 mg/kgKG/Tag i.v.) + Flucytosin (4×25 mg/kgKG/Tag p.o.) für 2–4 Wochen, dann Fluconazol 800 mg/Tag p.o. für 8–10 Wochen, dann Erhaltungstherapie mit 200 mg/Tag für 6–12 Monate Alternativ für Amphotericin B (Nephrotoizität): liposomales Amphotericin B (4 mg/kg/Tag i.v.)
Bakterien^c		
Gramnegative Bakterien	Akute Meningitis, Hirnabszess	Meropenem (3×2 g/Tag i.v.), Ceftazidim (3×2 g/Tag i.v.)
<i>Listeria</i>	Akute Meningitis, Enzephalitis (Hirnstamm), Hirnabszess	Ampicillin (6×2 g/Tag i.v.) + Gentamicin (3×3–5 mg/kgKG, Spiegelkontrollen)
<i>Nocardia</i>	Multiple Hirnabszesse	Trimethoprim-Sulfamethoxazol (3×960 mg/Tag p.o.), Cefotaxim (3×2–4 g/Tag i.v.)
Viren^d		
<i>Varizella-Zoster-Virus</i>	Enzephalitis, Vaskulitis	Aciclovir (3×10 mg/kgKG i.v.)
<i>Herpes-simplex-Virus</i>	Enzephalitis (auch atypische E.)	Aciclovir (3×10 mg/kgKG i.v.)
Zytomegalievirus	Enzephalitis	Ganciclovir (2×5 mg/kgKG i.v.) + Foscarnet (3×60 mg/kgKG i.v.)
HHV6	Enzephalitis (oft limbische E.)	Ganciclovir (2×5 mg/kgKG i.v.), Foscarnet (3×60 mg/kgKG i.v.)
JC-Virus (PML)	Subakute Enzephalitis	Reduktion der Immunsuppression (Cytosinarabinosid wirkungslos)

Bei der Auswahl und Dosierung der Chemotherapie ist eine additive nephrotoxische Wirkung z. B. von Aciclovir, Aminoglykosiden, Fluconazol oder Amphotericin B zusammen mit den Immunsuppressiva Ciclosporin oder Tacrolimus zu beachten, zudem muss vor allem bei Z. n. Lebertransplantation auf Lebertoxizität geachtet werden.

^a Lit. [47].

^b Lit. [5].

^c Lit. [22].

^d Lit. [43].

Epileptische Anfälle

Epileptische Anfälle treten bei 4–16 % der Organempfänger auf. Die häufigsten Ursachen sind Medikamente (Ciclosporin, Tacrolimus), metabolische Störungen inkl. Elektrolytverschiebungen, ZNS-Infektionen sowie hypoxisch-ischämische ZNS-Läsionen. Hypoxie-bedingte Anfälle treten in der Regel perioperativ innerhalb der ersten Woche vor allem nach Herz- oder Lebertransplantation auf. Ischämische Infarkte oder Tumoren sind seltener Auslöser von Anfällen. Epileptische Anfälle können in Form von partiellen sowie auch generalisierten Anfällen auftreten. Differenzialdiagnostisch muss bei unklarer Vigilanzminderung auch immer an einen non-convulsiven Status epilepticus gedacht werden.

Epileptische Anfälle sistieren häufig nach Dosisreduktion des Immunsuppressivums, nach Korrektur einer metabolischen Störung oder nach Behandlung einer Infektion. Akut werden Anfälle oder ein Status epilepticus in üblicher Weise (► Kap. 35) behandelt. Eine nachfolgende Dauermedikation über mehr als 3 Monate muss nicht zwingend notwendig sein.

► **Wird eine Dauermedikation wegen rezidivierender epileptischer Anfälle notwendig, sind bei Antikonvulsiva wie Phenytoin oder Carbamazepin – durch deren Enzyminduktion der hepatischen Cytochrom-P450-Oxygenase – höhere Immunsuppressivadosen (Ciclosporin, Tacrolimus) notwendig.**

Aktuell ist bei den meisten Patienten nach Organtransplantation Levetiracetam (Keppra) Mittel der Wahl für die Behandlung von epileptischen Anfällen, nachdem es den hepatischen Ciclosporinmetabolismus nicht induziert und auch intravenös gegeben werden kann. Weiterer Vorteil ist die rasche Aufdosierbarkeit. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung durchgeführt werden. Alternativ kann Valproat gegeben werden. Neben der Gefahr einer Enzephalopathie beim Aufdosieren hat Valproat aber den Nachteil einer potenziellen Hepatotoxizität.

Gabapentin (Neurontin) stellt wegen der fehlenden Enzyminduktion, der seltenen Nebenwirkungen und der Wirksamkeit bei fokalen und sekundär generalisierten epileptischen Anfällen eine weitere Alternative dar. Wegen der vorwiegend renalen Ausscheidung muss die Nierenfunktion bei der Dosierung berücksichtigt und auch im Verlauf kontrolliert werden. Sollte mit Enzym-induzierenden Antiepileptika behandelt werden, empfiehlt sich eine engmaschige Serumspiegelkontrolle der verwendeten Immunsuppressiva.

Sekundäre lymphoproliferative Erkrankungen

Systemische lymphoproliferative Erkrankungen treten bei 0,5–4 % der Organtransplantierten auf, wobei in dieser heterogenen Gruppe Hauttumoren am häufigsten vorkommen und histologisch „benigne“ polyklonale lymphoide Hyperplasien bis hin zum malignen Lymphom nachzuweisen sind. Eine ZNS-Beteiligung kommt bei 15–25 % der Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation vor, wobei häufig ein isoliertes ZNS-Lymphom vorliegt.

■ Ätiologie, Symptomatik, Diagnostik

In der Mehrzahl der Fälle wurde EBV-DNA und EBV-Transkriptionsprodukte in den lymphoiden Zellen nachgewiesen. Daher wird ätiologisch eine virale B-Zell-Transformation durch EBV angenommen, wobei die maligne Transformation infolge der chronischen Immunsuppression nicht unterdrückt werden kann. Möglicherweise stellt eine Infektion mit CMV einen zusätzlichen Risikofaktor dar. Der überproportional hohe Anteil an ZNS-Lymphomen kann durch die besondere immunologische Situation des Gehirns erklärt werden, da dort viral transformierte B-Zellen besser persistieren können.

Klinisch findet man bei einer lymphoproliferativen ZNS-Erkrankung häufig kognitive Störungen, Kopfschmerzen und fakultativ fokal-neurologische Zeichen. Die Bildgebung zeigt Signalveränderungen (meist mit KM-Aufnahme, z. T. positiv in der diffusionsgewichteten Aufnahmen). Die Ausdehnung kann multifokal und auch meningeal sein; vorwiegend betroffen sind die tiefen Hirnregionen und das subependymale Marklager. Die Diagnose muss bioptisch gesichert werden.

■ Therapie

Zu ZNS-Lymphomen nach Organtransplantation liegen keine größeren Therapiestudien vor, es wird aber ein Vorgehen wie bei primären ZNS-Lymphomen mit initialer systemischer Chemotherapie (z. B. aktuelle Hochdosis-Methotrexattherapie-Protokolle; ► Kap. 34) empfohlen. Zudem sollte eine Reduktion der Immunsuppression nach Möglichkeit versucht werden.

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

36.1.2 Transplantatspezifische neurologische Komplikationen

Die bisher beschriebenen Syndrome und Erkrankungen treffen als unspezifische Komplikationen für alle Organtransplantationen zu. Daneben kommen transplantatspezifische neurologische Komplikationen vor, die entweder durch die operative Problematik oder durch eine besondere metabolische oder immunologische Situation, wie nach Leber- oder Knochenmarktransplantation, bedingt sind.

Lebertransplantation

Lebertransplantationen werden bei fortgeschrittenem Organversagen infolge viraler Hepatitis, alkoholischer und primär biliärer Zirrhose, hepatozellulären Karzinomen, M. Wilson und bei einer Reihe von kongenitalen Lebererkrankungen

durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Transplantation haben die meisten Patienten eine metabolische Enzephalopathie und eine Polyneuropathie.

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

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

Neurologische Komplikationen nach Lebertransplantation traten in größeren Serien bei 20–30 % der Patienten auf. Am häufigsten lag eine metabolische oder immunsuppressivbedingte Enzephalopathie vor, daneben traten epileptische Anfälle, Plexus- und periphere Nervenläsionen, ischämische Hirninfarkte und ZNS-Infektionen auf. Bei ca. 30 % kann es zu einer systemischen CMV-Infektion kommen, die dann auch selten zu einer ZNS-Beteiligung führen kann. Eine Immunsuppression mit anti-IL-2Rab scheint diese Inzidenz zu senken.

Das Erkennen von weiteren ZNS-Komplikationen in der Frühphase nach Transplantation kann durch eine Enzephalopathie erschwert sein. Autopsiestudien fanden neuropathologische Auffälligkeiten bei 70–90 % der Patienten, häufig nachweisbar waren anoxisch-ischämische Veränderungen, Infarkte, Blutungen und opportunistische Infektionen. Eine zentrale pontine oder extrapontine Myelinolyse, die durch intraoperative Elektrolyt- und Osmolaritätsschwankungen bei Massentransfusion bedingt ist, wird klinisch bei etwa 2 % der Patienten manifest und ist neuropathologisch bei 10 % der autopsierten Patienten nachzuweisen.

Nach Lebertransplantation tritt – häufiger als nach anderen Organtransplantationen – eine Immunsuppressiva-bedingte Neurotoxizität auf, was mit der etwas höheren Dosierung und den häufig vorliegenden Kofaktoren Hypocholesterinämie und Hypertonie erklärt werden kann. Allgemein haben Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose oder mit einem akuten Leberversagen, die statistisch häufiger eine höhergradige hepatische Enzephalopathie aufweisen, ein schlechteres neurologisches Outcome als Patienten mit einem chronischen Leberversagen anderer Genese.

Knochenmarktransplantation

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

Je nach Grunderkrankung wird eine autologe, syngene oder allogene Transplantation durchgeführt.

- Nach **autologer Transplantation**, bei der patienteneigenes Knochenmark oder periphere Blutstammzellen refundiert werden, ist der Verlauf meistens komplikationsarm und eine Immunsuppression nicht notwendig. Neurologische Komplikationen treten selten als Hirnblutungen während der thrombopenischen Phase und als metabolische Enzephalopathien nach Organversagen auf.
- Die **syngene Transplantation**, bei der Spendermark eines eineiigen Zwillinges übertragen wird, entspricht immunologisch der autologen Situation.
- Im Gegensatz dazu wird bei der **allogenen Transplantation** HLA-identisches Knochenmark eines Familienmitglieds oder einer nichtverwandten Person übertragen. Aufgrund fehlender Übereinstimmung von Minorhistokompatibilitätsantigenen entwickeln 40–60 % der Patienten eine Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR), weshalb prophylaktisch und zur Therapie einer GvHR eine Immunsuppression mit Ciclosporin notwendig ist. Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation sind einer Reihe von primären und sekundären ZNS-Schädigungen ausgesetzt und entwickeln – je nach Studiendesign – neurologische Komplikationen in 11–77 %, die für 6–26 % der Todesfälle nach Knochenmarktransplantation verantwortlich sind. Die Mehrzahl der Komplikationen betreffen das ZNS (ca. 70 %, und nur ca. 30 % das periphere Nervensystem).

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

Ätiologisch kommt bei zerebralen Ischämien differenzialdiagnostisch unter anderem eine nichtbakterielle thrombotische Endokarditis, eine Hyperkoagulabilität oder eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura in Frage. Intrakranielle Blutungen sind durch die Thrombozytopenie bedingt. Im Gegensatz zu Parenchymblutungen haben subdurale Hämatome unter konservativer oder ggf. operativer Therapie eine gute Prognose (**cave**: Liquorpunktion!).

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

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

Schwere Leukenzephalopathien unklarer Ätiologie, die sich klinisch als kognitive Einschränkung, als zerebelläres Syndrom und als Tetraspastik manifestieren können, treten selten Jahre nach Knochenmarktransplantation auf (■ Abb. 36.3).

Wiederholt sind Wernicke-Enzephalopathien, bedingt durch GvH-verursachten, anhaltenden Durchfall, beschrieben worden (Malabsorption Vitamin B₁).

Eigene Untersuchungen an Langzeitüberlebenden zeigen als Risikofaktoren für klinische, neuropsychologische und MRT-Auffälligkeiten eine chronische GvHR und die resultierende Immunsuppression. Eine chronische GvHR, die mit multiplen Organ- und Sklerodermie-artigen Hautmanifestationen einhergeht, kann als gesicherte neurologische Komplikationen eine Polymyositis, eine Myasthenia gravis oder polyneuropathische Syndrome (auch bei schwerer akuter GvHR möglich) verursachen, wobei therapeutisch die GvHR-Behandlung und bei Myasthenie eine zusätzliche Gabe von Cholinesterasehemmern (z. B. Mestinon) notwendig ist.

Eine mögliche ZNS-Beteiligung bei chronischer GvHR wurde bislang zwar nicht in größeren Autopsiestudien belegt, muss aber aufgrund von Fallberichten und tierexperimentellen Befunden in Einzelfällen diskutiert werden. Daher sollte – nach Ausschluss einer Endokarditis oder einer ZNS-Infektion – bei Verdacht auf eine ZNS-Vaskulitis im Rahmen einer GvHR eine biopsische Sicherung angestrebt werden. Bei positivem neuropathologischem Befund ist unter Abwägung der Risiken (Knochenmarkstoxizität) ein Therapieversuch mit Steroiden und Cyclophosphamid (0,5–1 g je m² KO alle 4 Wochen für 2–4 Monate) gerechtfertigt.

Nierentransplantation

Nierentransplantationen werden meist bei Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen infolge einer Glomerulonephritis, diabetischer Nephropathie oder hypertensiver Nierenerkrankung durchgeführt. Die Transplantation selbst birgt bis auf gelegentliche, prognostisch günstige Läsionen des N. femoralis oder N. cutaneus femoris lateralis keine neurologischen Risiken; kasuistisch wurde eine spinale Ischämie aufgrund einer Gefäßvariante beschrieben. Nach Nierentransplantation treten aufgrund der häufig vorbestehenden generalisierten Angiopathie bei etwa 6 % der Patienten zerebrale Ischämien und bei 1 % Hirnblutungen auf. Infolge der Immunsuppression können infektiologische Komplikationen und sekundäre lymphoproliferative Erkrankungen auftreten. Knapp 45 % der Patienten berichten über anhaltende bzw. paroxysmale Kopfschmerzen nach der Transplantation, wobei die Ursachen nicht geklärt sind.

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

Herztransplantation

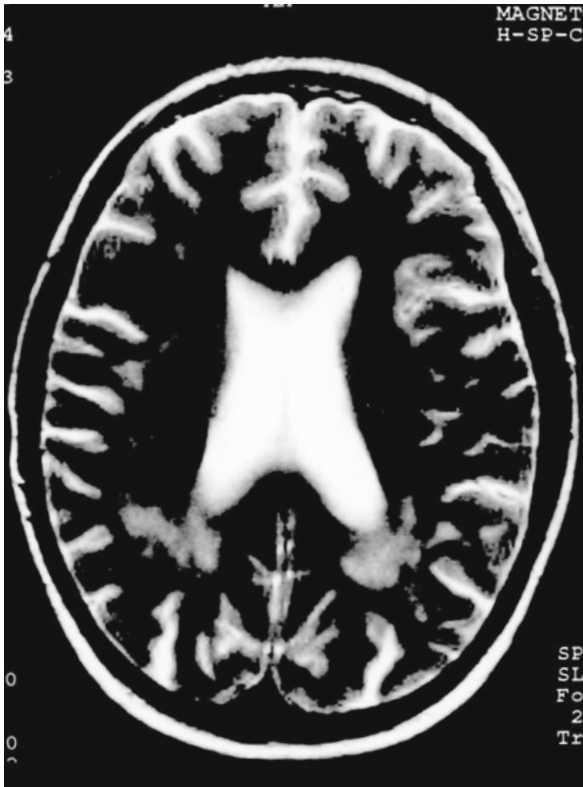
Herztransplantationen werden meist bei Patienten mit Kardiomyopathien oder schwerster KHK, seltener bei Patienten mit Klappenvitien und kongenitalen Herzfehlern durchgeführt. Zerebrale Ischämien sind häufig schon vorbestehend oder können wegen generalisierter Arteriosklerose unabhängig von der Transplantation vorkommen. Intraoperativ ist eine extrakorporale Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine notwendig, wofür Aorta und zentrale Venen kanüliert und abgeklemmt werden müssen. Selten kommt es dadurch zu zerebralen Embolien (Plaqueteilen, Thromben, Luft) oder zu einer zerebralen Hypoxie durch Hypoperfusion, wobei diese intraoperativen zerebrovaskulären Komplikationen durch verbesserte Operationstechnik in den letzten Jahren rückläufig sind.

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

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

Lungentransplantation

Neurologische Komplikationen nach Lungentransplantation treten bei 68–92 % der Patienten innerhalb von 10 Jahren auf, schwere Komplikationen bei 53 % in 10 Jahren. Neben den Komplikationen durch die notwendige Herz-Lungen-Maschine (intrazerebrale Blutungen, Ischämien) und die intensive Immunsuppression (intrazerebrale Abszesse, PML und ZNS-Lymphome) sind an spezifischen Komplikationen kasuistisch zerebrale Luftembolien durch eine bronchiale Fistel beschrieben. Allgemein ist durch die hohe Rate an bakteriellen, CMV- und Pilzinfektionen der transplantierten Lunge das Risiko einer hämatogenen ZNS-Infektion erhöht.



■ **Abb. 36.3** Konfluierende periventrikuläre, bis nach subkortikal reichende Marklagerveränderungen bei einem 23-jährigen Patienten, der 3 Jahre nach Knochenmarktransplantation subakut ein Verwirrtheitsyndrom und eine spastische Tetraparese entwickelte (T2-gewichtetes MRT)

Pankreastransplantation

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

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

36.2 Enzephalopathien bei metabolischen Erkrankungen

F. Erbguth

Einführung

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

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

Da die neurologischen Leitsymptome metabolischer Enzephalopathien wie qualitative und quantitative Bewusstseinsstörungen und/oder epileptische Anfälle naturgemäß unspezifisch sind, müssen differenzialdiagnostisch vor allem Intoxikationen, Entzugssyndrome, entzündliche und vaskuläre ZNS-Erkrankungen und andere strukturelle Hirnläsionen abgegrenzt werden.

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

■ Epidemiologie

Unter intensivmedizinischen Bedingungen werden metabolische Enzephalopathien bei über 50 % der Patienten beobachtet. Allerdings werden sie oft von den Symptomen der Grunderkrankung und deren Komplikationen oder von den intensivmedizinischen Behandlungsstrategien wie z. B. der Analgosedierung klinisch maskiert. Es ist davon auszugehen, dass bei Anwendung sensitiver Erfassungsmethoden etwa 70 % der Patienten auf Intensivstationen zumindest passager in unterschiedlichem Ausmaß von metabolischen Enzephalopathien betroffen sind. Das Auftreten einer Enzephalopathie verlängerte die Dauer der Intensivpflichtigkeit bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Hirninfarkt, Hirnblutung und Subarachnoidalblutung um 30–100 % [85].

■ Ätiologie

Grundsätzlich sind metabolische Enzephalopathien nach Korrektur der zugrundeliegenden Ursache zumindest in frühen Phasen ihrer Entstehung reversibel, können aber bei deren Prolongation oder Persistenz (z. B. Hypoxie) oder durch Verursachung weiterer zerebraler Komplikationen wie beispielsweise einem Hirnödem (z. B. bei Hyponatriämie

oder Leberversagen) zu strukturellen Hirnschäden führen [64]. In aller Regel ist die Hirnfunktion generalisiert und diffus betroffen, vor allem das aufsteigende retikuläre System – insbesondere thalamokortikal.

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

Fokale Akzentuierungen finden sich auch bei urämischer und hypoglykämischer Enzephalopathie, ohne dass es dabei zu strukturellen Läsionen kommen muss [58].

■ Symptomatik

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

Symptomkonstellation bei diffuser enzephalopathischer Symptomatik

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

Die quantitativen Bewusstseinsstörungen

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

Die qualitativen Bewusstseinsstörungen

umfassen Störungen von Orientierung, Auffassung, Denken, Konzentration, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung. In Kombination motorischer und neuropsychologischer Störungen

kommt es z. B. zum deliranten Syndrom. Im Zeitprofil folgt die neurologische Symptomatik üblicherweise der Grunderkrankung, in einigen Fällen (z. B. Sepsis) kann die neuropsychologische Symptomatik jedoch den anderen Manifestationen der die Enzephalopathie bedingenden Grunderkrankung vorauslaufen [55].

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

■ Diagnostik

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

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

In der Regel ist die Assoziation des klinischen Bildes zu einer klinischen oder labordiagnostischen Konstellation wegweisend für die klinische Verdachtsdiagnose. Die apparative und sonstige Zusatzdiagnostik dient vor allem dem differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer Ursachen der neurologischen Symptomatik [75].

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

Das EEG dient vor allem dem Ausschluss non-convulsiver epileptischer Anfälle und fokaler Verlangsamungen als Hinweis auf fokale Hirnläsionen. In der Regel finden sich korrelierend zur klinischen Symptomatik Allgemeinveränderungen oft mit symmetrischen Rhythmisierungen. Gut vereinbar – aber letztlich unspezifisch – mit der Diagnose einer metabo-

lischen Enzephalopathie sind vor allem triphasische Steilwellen und rhythmische Deltawellen. In schweren Fällen kommt es schließlich zu einem Suppressions- bzw. Burst-suppression-Muster. In der Verlaufsbeurteilung kann das EEG Hinweise auf Verschlechterungen oder Besserungen der Enzephalopathie geben.

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

Eine Lumbalpunktion mit **Liquoruntersuchung** dient dem Ausschluss einer infektiös entzündlichen ZNS-Erkrankung, die vor allem im Zusammenhang mit einem septischen Multiorganversagen eine konkurrierende Differenzialdiagnose zur metabolischen (z. B. septischen) Enzephalopathie darstellt. Vor einer Lumbalpunktion muss bei bewusstseinsgetriebenen Patienten ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP) ausgeschlossen werden.

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

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

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

■ Therapie

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

Die intensivmedizinische Basistherapie umfasst eine optimale O₂-Zufuhr durch frühzeitige Intubation und adäquate maschinelle Beatmung (► Kap. 6), eine angepasste Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanz (► Kap. 12), ausreichende Ernährung einschließlich der Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen (► Kap. 13). Im Falle qualitativer Bewusstseinsstörungen können sedierende und antipsychotische Medikamente notwendig werden (z. B. Benzodiazepine wie Lorazepam, Midazolam, Clorazepat oder Neuroleptika wie Haloperidol, Risperidon, Quetiapin). Die adäquate Behandlung begleitender Schmerzen kann psychomotori-

sche Unruhe und Agitiertheit vermindern. Bei epileptischen Anfällen gelten die allgemeinen Behandlungs- und Eskalationsschemata (► Kap. 35); im Vordergrund stehen i.v. verfügbare Antikonvulsiva wie Benzodiazepine, Phenytoin, Valproat, Levetiracetam, Lacosamid, Propofol und Barbiturate.

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

36.2.1 Spezifische metabolische Enzephalopathien

Septische Enzephalopathie

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

■ Pathophysiologie

Bei einer Sepsis kommt es zur Invasion pathogener Mikroorganismen und/oder ihrer toxischen Produkte in die Blutbahn und zu einer abwehrassozierten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren [56]. Je nach Strenge der Definition besteht eine Beteiligung des Nervensystems (Neuropathie, Myopathie, Enzephalopathie) bei bis zu 70 % der Patienten mit Sepsis [57].

Die Pathogenese der SE wird als „multifaktoriell“ aufgefasst, wobei folgende sepsisassoziierte Faktoren als pathogenetisch relevant gelten:

- Blut-Hirn-Schrankenstörung,
- Endotoxine (Lipopolysaccharide) und Zytokine (TNF- α , Interleukine, Interferone),
- gestörte bzw. veränderte Neurotransmission („falsche“ Neurotransmitter wie bei hepatischer Enzephalopathie),
- endokrine Dysregulation,
- Hyperthermie,
- Alteration der Perfusion,
- gestörte Gewebeoxygenierung und Gerinnung,
- „Capillary-leak“-Phänomene,
- Medikamenteneffekte,
- parenterale Ernährung,
- Mikroabszesse und
- sekundäre metabolische Einflüsse im Rahmen der Multiorganfunktionsstörung wie z. B. beim Leber- und Nierenversagen [54], [72], [78].

Im Einzelfall kann dann die Abgrenzung der SE zu anderen Enzephalopathien schwierig sein.

■ Symptomatik

Die Symptome sind unspezifisch; vorherrschend ist die Bewusstseinsstörung unterschiedlicher Ausprägung bis hin zum Koma. Krampfanfälle sind selten. In weniger ausgeprägten Fällen können auch geringfügige neuropsychologische Defizite nachweisbar sein. Fokal-neurologische Defizite sind die Ausnahme und sollten Anlass zu einer anderen Ursachen ausschließenden zerebralen Bildgebung (vorzugsweise MRT) geben [65]. Manchmal läuft die neurologische Symptomatik den Manifestationen der Sepsis an anderen Organen voraus [82].

■ Diagnostik

Die Befunde der **bildgebenden Verfahren** sind (definitionsgemäß) unauffällig und dienen dem Ausschluss von konkurrierenden Differenzialdiagnosen. Lediglich leichte Hirnödemezeichen können vorkommen, gelegentlich auch posteriore Leukenzephalopathien (PRES) (► Abschn. 36.2.1).

Das **EEG** ist sehr sensitiv – allerdings unter Analgosedierung schwer verwertbar – und zeigt je nach Grad der Enzephalopathie unterschiedliche Ausmaße von Allgemeinveränderungen mit vermehrtem Auftreten von Theta- und Delta-Aktivität, triphasischen Wellen und schließlich einem Suppression- bzw. Burst-suppression-Muster [86]. Die EEG-Veränderungen sind parallel zum klinischen Verlauf reversibel.

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

■ Therapie und Prognose

Eine spezifische Therapie existiert nicht; im Vordergrund steht die Beherrschung der Sepsis und der Multiorgankomplikationen. Die Gabe von Cholinesterasehemmern konnte eine delirante Symptomatik im intensivmedizinischen Kontext nicht bessern.

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

Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

Eine zerebrale Minderversorgung mit Sauerstoff tritt entweder als Folge einer primären Perfusionsstörung (Ischämie) oder durch mangelnden arteriellen O_2 -Partialdruck (Hypoxie) auf. Neben der im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR) häufig auftretenden zerebralen Hypoxie bzw. Ischämie nach Herz-Kreislauf-Stillstand (► Kap. 31) kann es im intensivmedizinischen Kontext auch unter anderen Konstellationen zu einer hypoxisch-ischämischen Schädigung des Gehirns im Sinne der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) kommen. Insbesondere hämodynamische Instabilitäten mit

ausgeprägter arterieller Hypotonie können von der zerebralen Autoregulation nicht mehr kompensiert werden; sie treten bei septischem Multiorganversagen, massiven Blutverlusten, intra- und postoperativen Blutdruckabfällen und autonomen Instabilitäten auf. Weitere Ursachen zerebraler Hypoxien sind: unzureichende pulmonale Oxygenierung, z. B. durch schwere Lungenerkrankungen mit Gasaustauschstörungen, Atelektasen, CO-Vergiftung, Thoraxtrauma, Lungenembolie, Lungenversagen (ARDS) oder kardiale Erkrankungen wie Herzinsuffizienz (Low-output-Syndrom) oder Anämien [77].

Therapeutisch stehen nach wie vor keine spezifischen medikamentösen neuroprotektiven Maßnahmen zur Verfügung. Nach den eindeutig positiven Studienergebnissen einer Hypothermie nach CPR [84] kann jedoch zumindest geschlossen werden, dass die Vermeidung von Hyperthermie und Fieber auch bei anderen Hypoxiemechanismen sinnvolle Therapiemaßnahmen darstellen.

■ Pathophysiologie

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

■ Symptomatik, Diagnostik und Prognose

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

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

Anders als bei Hypoxien nach CPR bei komplettem Herz-Kreislauf-Stillstand kann bei anderen Ursachen der Hypoxie, die nicht mit kompletter Unterbrechung der zerebralen Sub-

stratzufuhr verbunden sind, häufiger als nach CPR mit prognostisch günstigen Verläufen und Restitutionsen gerechnet werden.

Weitere Einzelheiten zur Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prognose der hypoxischen Hirnschädigung ▶ Kap. 31.

Hypertensive Enzephalopathie – posteriores Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Akute ZNS-Symptome können als Komplikation hypertensiver Krisen – unabhängig von der Ursache (z. B. essenzielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Eklampsie, Phäochromozytom, M. Cushing, Karzinoid) – auftreten. Im Rahmen der zunehmenden MRT-Bildgebung zeigte sich eine syndromale Überlappung zu anderen Ätiologien und die Gemeinsamkeit eines vorwiegend posterioren zerebralen Befallsmusters.

■ Pathophysiologie

Durch massive systolische Blutdruckanstiege kommt es zu einer Störung der vaskulären zerebralen Autoregulation mit konsekutiver regionaler Vasodilatation und -konstriktion und Entwicklung einer Blut-Hirn-Schrankenstörung. Daraus entwickelt sich ein vasogenes Hirnödem mit petechialen Blutungen vorwiegend im Parietal- und Okzipitallappen. Pathologisch finden sich Ringblutungen um fibrinverschlossene Kapillaren. Es wird spekuliert, dass eine unterschiedliche Dichte der sympathischen Gefäßregulation für die bevorzugte Vulnerabilität posteriorer Hirnregionen verantwortlich ist.

■ Ätiologiecluster „posteriores Enzephalopathiesyndrom XE “Enzephalopathiesyndrom:posteriores““ (PRES)

Dieses Syndrom wurde erstmals 1996 als „reversibles posteriores Leukenzephalopathiesyndrom“ im Zusammenhang mit hypertensiver Enzephalopathie bzw. Eklampsie beschrieben, da sich magnetresonanztomografisch symmetrische Marklagerveränderungen vorwiegend im Okzipital- und Parietallappen nachweisen ließen. Mittlerweile wurde es auch bei einer Vielzahl von Konstellationen wie beispielsweise bei Eklampsie, Drogenkonsum, Therapie mit Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin), Elektrolytstörungen oder bei Sepsis beobachtet (■ Abb. 36.4a). Pathophysiologisch stellt das „PRES“ im Sinne einer „Endotheliopathie“ mit Störung der Blut-Hirn-Schranke die Endstrecke unterschiedlicher Schädigungsmechanismen dar. Es bestehen syndromale Überlappungen mit dem „zerebralen Vasokonstriktionssyndrom“ und der „reversiblen ZNS-Angiopathie“. Galten die Läsionen entsprechend der Namensgebung anfangs als stets reversibel sowie ausschließlich in der weißen Substanz („Leuk-“) und posterior lokalisiert, zeigte sich zunehmend, dass auch irreversible maligne Verläufe und andere Lokalisationen auftreten können. Wenn in der Entwicklung des PRES ein bestimmter „point-of-no-return“ der dominoartig voranschreitenden Störung der Blut-Hirn-Schranke überschritten ist, kann es zu massiven Hirnödemen mit tödlichem Verlauf kommen [68], [27].

■ Symptomatik

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

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

■ Diagnostik

In leichten Fällen können CT und MRT unauffällig sein. Bei ausgeprägten Formen lassen sich ausgedehnte symmetrische Marklagerveränderungen vorwiegend im Okzipitallappen nachweisen (■ Abb. 36.4b, c). Diese sind nach rechtzeitiger Kontrolle des Hypertonus bzw. Wegfall der „Noxe“ komplett oder teilweise reversibel. Eröffnungsdruck und Proteingehalt (bis ca. 100 mg/dl) des Liquors sind bei der hypertensiven Enzephalopathie oft erhöht.

■ Therapie

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

Zum therapeutischen Einsatz kommen vorwiegend Calciumantagonisten, Nitroglycerin, Clonidin und Urapidil. Bei „toxischen“ Verursachungen ist eine Beseitigung der Noxe z. B. durch Umstellung des Immunsuppressivums anzustreben.

Hepatische Enzephalopathie

Als hepatische Enzephalopathie (HE) werden alle nachweisbaren Funktionsstörungen des Gehirns bei akuten oder chronischen Lebererkrankungen bezeichnet. Die grundsätzlich reversible Symptomatik ist dabei abhängig von der Akuität und dem Ausmaß der Leberschädigung und der Ausprägung von Leberumgehungsreislaufen. Ein Leberversagen kann isoliert oder im Rahmen eines Multiorganversagens auftreten. Zum akuten Leberversagen kommt es z. B. bei Leberzirrhose, Virushepatitis, Reye-Syndrom, Schwangerschaft, M. Wilson, Leberventrombose, Medikamentenintoxikation oder als Medikamentennebenwirkung.

Auslösefaktoren der HE oder ihrer Exazerbationen sind gastrointestinale oder sonstige Blutungen, eiweißreiche Mahlzeiten, Infektionen, Obstipation, Operationen, Blutdruckabfälle, Bluttransfusionen, Dehydratation z. B. durch Diuretikagabe und Gabe von Sedativa (z. B. Benzodiazepine; [66], [76]). In einigen Untersuchungen ist die HE neben der septischen Enzephalopathie die zweithäufigste Enzephalopathie auf Intensivstationen. Etwa 75 % der Patienten mit akutem Leberversagen entwickeln ein therapeutisch schwer zu beeinflussendes, potenziell letales Hirnödem.

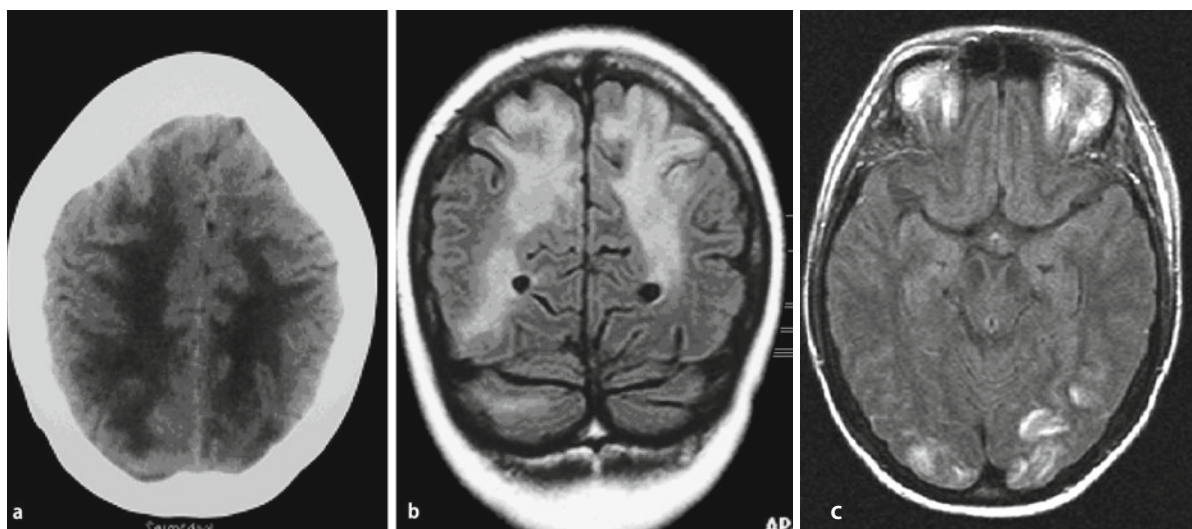


Abb. 36.4 Leichte begrenzte (a) und schwere generalisierte (b, c) posteriore (Leuk-)Enzephalopathie in der CT (b) und in der Flair-Wichtung (a, c). Ursachen waren eine Eklampsie (a) bzw. eine prolongierte hypertensive Krise bei Lupus erythematodes unter Immunsuppression mit Ciclosporin

■ Pathophysiologie

Insgesamt muss von einer multifaktoriellen Genese der HE als Ergebnis komplexer Wirkungen auf den Hirnstoffwechsel ausgegangen werden. Als Erklärung dienen im Wesentlichen 3 pathophysiologische Hypothesen [62], [80]:

- Ammoniak-Neurotoxin-Hyothese,
- Theorie der falschen Neurotransmitter,
- γ -Aminobuttersäure- (GABA-)Hypothese.

■ Ammoniakintoxikation

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

Als Folge der portalen Hypertension mit Ausbildung portosystemischer Kollateralkreisläufe gelangt Ammoniak überdies nicht mehr zur Entgiftung in die Leber, sondern in hohem Maße direkt über die systemische Zirkulation ins Gehirn. Die zerebrale Ammoniakentgiftung erfolgt durch Bildung von Glutamin in den Astrozyten mit konsekutiver Astrozytenschwellung (Alzheimer-Typ-II-Degeneration der Astrozyten) und Ausbildung eines Hirnödems. Eine Hyperammon-

ämie führt zu erhöhter Glutaminausfuhr aus dem ZNS und einem Glutamatmangel an der Synapse mit einer Neurotransmitterstörung. Inwieweit andere Toxine – wie Mercaptane – eine Potenzierung der Ammoniaktoxizität am Gehirn bedingen, muss offen bleiben.

Die Rolle des Ammoniakspiegels im Serum bei chronischen, weniger dramatischen Fällen wird kontrovers diskutiert: Nicht alle Patienten mit erhöhtem Serumammoniak zeigen eine HE, und ebenso weisen etwa 10 % der Patienten mit den klinischen Zeichen der HE einen normalen Ammoniakspiegel auf. Für die letztere fehlende Sensitivität des Serumammoniakspiegels werden allerdings auch methodische Probleme angeschuldigt. Verbesserte analytische Methoden wie die Messung des Ammoniakpartialdrucks (pNH_3) zeigen nämlich durchaus eine Korrelation der Ausprägung einer HE mit der Ammoniaktoxizität [74].

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

■ „Falsche“ Neurotransmitter

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

■ GABA-Hypothese

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

■ Symptomatik

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

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

■ Diagnostik

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

■ Therapie

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

Gabe von **Laktulose** führt

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

Die positive Wirkung von oral verabreichter Laktulose als üblicher Standardtherapie konnte in einer Metaanalyse nicht gesichert, aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden [53].

➤ Die Wirkung von Laktuloseeinläufen gilt als gesichert.

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

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

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

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

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

Valproat-induzierte hyperammonämische Enzephalopathie

Diese unter einer Valproattherapie auftretende Enzephalopathie (VIE) manifestiert sich vorwiegend mit Bewusstseinsstörungen im Zusammenhang mit einer Valproat-induzierten Hyperammonämie. Im intensivmedizinischen Kontext muss an diese Erkrankung gedacht werden, wenn nach zunächst erfolgreich erscheinender Durchbrechung eines Status epilepticus mit i.v.-Valproat in Kombination mit einer Analgosedierung nach Beendigung der narkotischen Therapie kein Aufklaren des Patienten erfolgt. In solchen Fällen gibt ein Hyperammonämie den entscheidenden diagnostischen Hinweis; auch sollte nach einem Ornithincarbamoyltransferasedefizit gefahndet werden. Da eine Valproat-induzierte Enzephalopathie auch ohne exzessive Hyperammonämie vorkommen kann, ist ein Auslassversuch von Valproat in Zweifelsfällen unumgänglich [83].

Pankreatische Enzephalopathie

Im Zusammenhang mit einer akuten Pankreatitis oder Pankreaskarzinomen wurden wiederholt Symptome einer Enzephalopathie vorwiegend mit Bewusstseinsstörungen berichtet, die zur Bezeichnung dieser Konstellation als „pankreatische Enzephalopathie“ geführt haben [59]. Dabei bleibt aber ungeklärt, ob diese Enzephalopathie eine eigenständige Erkrankung darstellt oder ob sie nicht Ausdruck sekundärer Enzephalopathien bei Multiorganversagen, Sepsis, pankreasbedingten Gerinnungsstörungen oder sogar eines paraneoplastischen Geschehens ist.

In der MRT wurden Läsionen beschrieben, die phänomenologisch denen bei ZPM bzw. EPM entsprechen [63]. Eine pathologische Definition ist allerdings nicht schlüssig erfolgt. Im Tierversuch konnte eine Störung der Blut-Hirn-Schranke bei Pankreatitis durch erhöhte Serumspiegel für Tumornekrosefaktor und Interleukin-6 nachgewiesen werden.

Porphyrien

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

Zu massiven und lebensbedrohlichen Form kommt es vor allem bei der akuten intermittierenden Porphyrie (Prävalenz ca. 10/100.000), bei deren Attacken eine Symptomtrias aus abdominellen Schmerzen, kardiologischen und neuropsychiatrischen Symptomen besteht [73].

Akute Krisen können ausgelöst werden, wenn die Hämsynthese durch exogene (z. B. Medikamente) oder endogene Faktoren gesteigert wird. Es kommt dann zu einer Aktivierung der δ -Aminolävulinsäure; durch die verminderte Aktivität der Porphobilinogendeaminase akkumuliert Porphobilinogen. Als attackenauslösend gilt eine Vielzahl von Medikamenten, die in der „Roten Liste“ eingesehen werden können.

■ Symptomatik

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

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

■ Diagnostik

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

➤ Ein Ausbleiben der Verfärbung schließt eine akute intermittierende Porphyrie nicht aus.

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

Die Differenzialdiagnose der verschiedenen Porphyriefformen wird in einem zweiten Schritt in Urin-, Stuhl- und Blutproben durchgeführt. Im Gegensatz zu den akuten Porphyrien sind bei den nichtakuten Porphyrien die beiden Porphyrinvorläufer nicht erhöht. Enzymbestimmungen und molekulargenetische Untersuchungen sind zur Bestimmung der Stufe des Enzymdefekts möglich, allerdings für die klinische Diagnostik und Therapie nicht relevant.

■ Therapie

Zunächst müssen alle porphyrinogenen Medikamente abgesetzt und durch „porphyriekompatible“ ersetzt werden.

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

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

Urämische Enzephalopathien

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

■ Pathophysiologie

Durch die Erhöhung von Harnstoff, Kreatinin und einer Vielzahl harnpflichtiger neurotoxischer Substanzen im Blut kommt es zu multifaktoriellen Schädigungsmechanismen: der Calciumgehalt des Kortex ist bei einer UE gegenüber dem Normalwert etwa auf das Doppelte erhöht, was am ehesten mit der Parathormonerhöhung erklärt werden kann. Aus dieser Beobachtung leitet sich die therapeutische Überlegung einer Parathyroidektomie ab.

Ferner sind bei einer Urämie der Gehirnmetabolismus und der Sauerstoffverbrauch herabgesetzt, was auf Störungen unterschiedlicher Ionenpumpen ($\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$, $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$, $\text{Na}^+\text{-K}^+$) zurückgeführt wird, die auch zu einer geringeren Freisetzung von Neurotransmittern führen [60], [81]. Ein weiterer Grund zentraler synaptischer Fehlfunktion geht auf die pathologischen Auswirkungen von bei der Urämie vermehrt auftretenden Guanidinprodukten zurück, die die Freisetzung von GABA und Glycin stören [61].

Auch wird bei der chronischen Form der UE die potenziell schädigende Rolle von Aluminium diskutiert, das im Gehirn die Expression des βA4 -Precursor-Proteins beeinträchtigt, was zur extrazellulären Ablagerung dieses amyloidogenen Proteins in senilen Plaques führt. Eine direkte Analogie zur Pathologie der Alzheimer-Erkrankung scheint jedoch nicht zu bestehen, da in Gehirnen von chronischen

Dialysepatienten nicht in erhöhtem Maß Alzheimer-Neurofibrillen gefunden werden konnten.

■ Symptomatik

Leichte zerebrale Dysfunktionen können schon in frühen Stadien der Urämie auftreten. Stabile chronische Urämien führen seltener zu zerebralen Symptomen.

Das Spektrum der Symptome umfasst: leichte bis sehr ausgeprägte quantitative und qualitative Bewusstseinsstörungen bis hin zu schweren Halluzinationen einerseits und bis hin zum Koma andererseits, emotionale Störungen, Verhaltensstörungen, delirante Symptomatik, Meningismus (ca. 30 %), Myoklonien, Asterixis, Tremor, Muskeltonuserhöhung mit Hyperreflexie und Pyramidenbahnzeichen, Hemi-, Para- und Tetraparesen mit zum Teil wechselnder Lokalisation sowie generalisierte, aber auch fokale epileptische Anfälle. Der klinische Verlauf einer UE kann im Verlauf von Stunden und Tagen stark fluktuieren. Die absolute Höhe des Serumharnstoffgehaltes korreliert schlecht mit dem Ausmaß der Symptomatik.

■ Diagnostik

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

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

■ Therapie

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

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

Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom (DDS)

Das Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom (DDS) wurde zunächst in den 1960er Jahren vermehrt dann beobachtet, wenn Patienten mit ausgeprägter Urämie schnell peritoneal- oder hämodialysiert wurden. Kinder und ältere Patienten

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

■ Pathophysiologie

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

■ Symptomatik

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

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

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

■ Prophylaxe

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

36.2.2 Enzephalopathien aufgrund Elektrolyt- und Osmolaritätsstörungen

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie (Serumnatrium <135 mmol/l) ist die häufigste Elektrolytstörung und findet sich in schwerer Form bei ca. 3 % aller Krankenhauspatienten. Grundsätzlich kann man hypovolämische, isovolämische, hypervolämische und isoosmolare Hyponatriämien unterscheiden (► Kap. 12). Häufige Ursachen einer Hyponatriämie auf Intensivstationen sind das Syndrom der „inadäquaten ADH-Sekretion“ (SIADH) (z. B. bei neurologischen Erkrankungen wie SAB, Meningoenzephalitis, Schädel-Hirn-Trauma; ► Kap. 12 u. 36.7), das „zerebrale Salzverlustsyndrom“ (CSWS; ► Kap. 12 u. 36.7), vermehrte Zufuhr freien Wassers (z. B. „Wasserintoxikation“ durch exzessives Trinken bei Psychosen oder sportlicher Aktivität), Niereninsuffizienz, diuretische Therapie, Medikamententherapie (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin) und Hypovolämien [70].

■ Pathophysiologie

Die hyponatriämische Enzephalopathie ist der zerebralen Wasserverschiebung von extra- nach intrazellulär mit Entwicklung eines Hirnödems zuzuschreiben. Zusätzlich scheinen eine Rolle zu spielen: ADH- und Aldosteronausschüttung

mit intrazellulärem Wassereinstrom, Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks nach Ausbildung eines Hirnödems, Reduktion der neuronalen ATP-Produktion durch ADH und Steroide und Hemmung des zellulären Calciumeinstroms mit konsekutiver Hemmung des Natriumausstroms und Zunahme der intrazellulären Schwellung, neuronale Glutathionverarmung mit Erhöhung der Vulnerabilität des Hirnparenchyms gegenüber Ischämien.

■ Symptomatik

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

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

■ Therapie

Die Natriumsubstitution muss angepasst an die Akuität und Ausprägung der Hyponatriämie und ihrer Symptome erfolgen. Dabei sollte eine schnelle Anhebung des Serumnatriumspiegels um mehr als 0,5 mmol/l/h bzw. 8–10 mmol/24 h vermieden werden; bedrohliche Symptome mit Hirnödem bedürfen schnellerer Korrekturen mit z. B. 1–2 mmol/l/h (► Kap. 36.5).

Hypernaträmie

Hypernaträmien können sich entwickeln bei:

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

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

■ Pathophysiologie

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

■ Symptomatik

Primär treten Bewusstseinsstörungen auf, die seltener als bei der Hyponatriämie von epileptischen Anfällen (vor allem in der Rehydrierungsphase) begleitet sein können. Komplika-

tionen der Hypernaträmie sind (s. unten) sind intrazerebrale, subarachnoidale Blutungen und Sinusvenenthrombosen. Bei schnellen Steigerungen der Osmolarität kann es zur Entwicklung einer ZPM bzw. EPM kommen (► Kap. 36.5).

Die Prognose der hypernaträmischen Enzephalopathie ist abhängig von der Grunderkrankung und dem Auftreten und der Ausprägung der genannten Komplikationen der Hypernaträmie.

■ Therapie

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

Andere Elektrolytstörungen

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

Bei der Hyperkalzämie

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

Bei der Hypokalzämie und Hypomagnesiämie

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

Bei schweren Hypophosphatämien

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

Eine Hyperphosphatämie

tritt meist zusammen mit einer Hyperkalzämie auf, sodass die Kausalität der Symptome (s. oben) nur schwer voneinander unterscheidbar zuzuordnen ist.

36.2.3 Enzephalopathien aufgrund Glucosstoffwechselstörungen

Diabetische Ketoacidose

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

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

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

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

■ Therapie und Prognose

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

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

Zu beachten ist, dass die Rehydrierung nicht zu rasch erfolgt, um die Bildung eines Hirnödems zu vermeiden (► Abschn. 36.2.2). Begleitende Infekte werden antibiotisch behandelt.

Bei der Mehrheit der Patienten kommt es zur kompletten neurologischen Restitution. Bei älteren Patienten können letale Verläufe im Rahmen einer Multimorbidität, z. B. im Zusammenhang mit Infektionen, zerebrovaskulären Erkrankungen, Nierenversagen und Gerinnungsstörungen, vorkommen.

Hyperosmolare nichtketoacidotische Hyperglykämie

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

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

■ Therapie und Prognose

Unter einem dichten Monitoring von Blutglucose, Elektrolyten und Serumosmolarität erfolgt eine langsame (**ca**ve: Hirnödeme) Rehydratation mit

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

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

Hypoglykämie

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

■ Symptomatik

Es kommt zu parasympathikotonen, sympathikotonen und neuroglykopenischen Symptomen. Sympathiko- und parasympathikotone Symptome sind Tachykardie, Palpitationen, Blässe, Heißhunger, Schweißausbruch, Tremor, Angstgefühle und Unruhe. Bei der gleichzeitigen Einnahme von β -Blockern können diese autonomen Warnzeichen einer Hypoglykämie teilweise unterbleiben. Neuroglykopenische Symptome sind Bewusstseinstörungen bis hin zum Koma, Primitivreflexe, Pyramidenbahnzeichen, Koordinationsstörungen, generalisierte und fokale Anfälle und auch fokale motorische Symptome mit halbseitiger Akzentuierung, die an ein vasculäres Geschehen denken lassen können.

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

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

■ Therapie

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

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

36.2.4 Seltene Enzephalopathieursachen

Mitochondropathien

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

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

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

Eine spezifische **Therapie** existiert nicht; bei der symptomatischen Therapie von Anfällen sollte Valproat aufgrund seiner potenziell mitochondrien- und leberschädigenden Wirkung vermieden werden [67].

Andere endokrine bzw. (auto)immunvermittelte Enzephalopathien

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

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

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

Bei der „Steroid-responsiven Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis“ (SREAT) (früher **Hashimoto-Thyreoiditis**), die Frauen 7-mal häufiger betrifft als Männer, werden zum Teil schwere immunvermittelte Enzephalopathien beobachtet. Als Symptome treten Verwirrtheit, Kopfschmerzen, ataktische Störungen, Krampfanfälle, kognitive Störungen und Myoklonien auf. Schwere Verläufe können in ihrer klinischen Präsentation der Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung ähneln. Der Pathomechanismus der SREAT ist nicht abschließend geklärt; unklar ist vor allem die Bedeutung vaskulitischer Veränderungen der Hirngefäße. Vorgeschlagen wird eine Unterscheidung in eine „diffus-progressive“ und eine „vaskulitische“ Verlaufsform [71]. *Klinisch* besteht zu etwa 75 % eine Euthyreose, zu etwa 20 % eine Hypothyreose und sehr selten eine Hyperthyreose. *Diagnostisch* findet man bei 70 % eine Erhöhung des basalen TSH. Antimikrosomale Antikörper und Antithyroidperoxidaseantikörper finden sich bei 90 % der Patienten, während Antithyroglobin nur bei 60 % nachweisbar sind. Selten sind auch antineuronale Antikörper nachweisbar. In der MRT finden sich evtl. in den T2-gewichteten Aufnahmen bilaterale, meist symmetrische Signalanhebungen im Bereich des Temporallappens und Hippocampus. Auch „Hirnfarktmuster“ als Folge von vaskulitischen Manifestationen wurden beschrieben. Im Liquor sind Proteinerhöhungen häufig. Das EEG zeigt meistens Allgemeinveränderungen. Parallel zur *Substitutionstherapie* sollte eine *immunsuppressive Therapie* mit Corticosteroiden erfolgen (je nach Schwere 100–1000 mg/24 h). Gelegentlich war ein längerfristiger Immunsuppressivaeinsatz mit Cyclophosphamid, Azathioprin oder Methotrexat notwendig. Eine langsame Rückbildung der Symptome ist möglich, aber nicht zwingend.

Selten kommt es zum „**Coma paraproteinaemicum**“ im Rahmen eines Hyperviskositätssyndroms bei M. Waldenström oder multiplem Myelom. Kopfschmerzen, Benom-

menheit und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma gehen auf Störungen der hyperviskositätsbedingten zerebralen Mikroperfusion zurück.

36.3 Alkoholdelir und Wernicke-Enzephalopathie

M. Maschke, C. Klawe

36.3.1 Alkoholdelir

Einführung

Viele alkoholabhängige Patienten zeigen bei Beendigung des Alkoholkonsums in variabler zeitlicher Latenz eine Entzugssymptomatik, wobei die führenden Symptome bei allen Entzugssyndromen der Tremor sowie eine vegetative Hyperaktivität sind. Die lebensbedrohliche Steigerung des Alkoholentzugssyndroms ist das Alkoholentzugsdelir, welches durch eine Kombination aus psychischen, autonomen und neurologischen Symptomen gekennzeichnet ist. Etwa 5 % (3–15 %) der Alkoholkranken erleiden unter einem Alkoholentzug ein Delir. Nicht selten kommt es im Rahmen der Behandlung einer anderen alkoholbedingten Erkrankung erst im Krankenhaus zu einem Delir. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass bis zu 21 % der in allgemeinen Krankenhäusern erfolgten Aufnahmen direkt oder indirekt durch eine Alkoholabhängigkeit verursacht sind [93]. Dabei ist zu beachten, dass auch unter moderner Therapie das Alkoholentzugsdelir eine intensivmedizinisch zu behandelnde Erkrankung darstellt. Die Letalität des unbehandelten Delirs liegt bei 15 %, unter optimaler Therapie immerhin auch heutzutage noch bei 2 %.

■ Pathogenese

Das Alkoholdelir wird durch einen abrupten Alkoholentzug nach jahrelanger Aufnahme von 80–120 g reinem Alkohol täglich oder regelmäßigen Alkoholexzessen (sog. Quartalstrinken) ausgelöst. Gelegentlich kann ein milder Abfall des Alkoholspiegels, selten ein Alkoholexzess, ebenfalls ein Alkoholdelir auslösen. Zahlreiche Studien haben versucht, prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines Alkoholentzugsdelirs zu identifizieren. Dabei sind mehrere bei Aufnahme zu erhebende Parameter möglicherweise prädiktiv: vorhandene Infektion, bereits bestehende Tachykardie mit einer Herzfrequenz über 120/min, klinische Zeichen eines Alkoholentzugs bei einer Blutalkoholkonzentration von über 1 ‰, Alkoholentzugsanfälle in der Vorgeschichte und/oder ein Alkoholentzugsdelir in der Vorgeschichte [112].

Die chronische Alkoholzufuhr führt im Organismus zu einer Veränderung des Neurotransmitterhaushalts, sodass bei Wegfall der gewohnten Alkoholaufnahme entsprechende Symptome auftreten. Die wichtigsten Veränderungen sind: eine Überaktivität des glutamatergen Systems (symptomatische epileptische Anfälle), verminderte GABA-erge Inhibition (Unruhe, Agitiertheit, epileptische Anfälle), Reduktion der α_2 -Rezeptoren (sympathische Überaktivität, sog. „Noradrenalinsturm“ mit Tachykardie, Hypertension, Tremor und Hyperhidrose), Ansteigen der Anzahl der dopaminer-

gen Rezeptoren (verzögert auftretende produktiv psychische Symptomatik), verminderte cholinerge Transmission (kognitive Defizite) und vermehrte ADH-Sekretion (Flüssigkeitsretention, Hirnödem) (■ Abb. 36.5; [97], [102], [104], [116]). Die gesteigerte Aktivität des glutamatergen Systems führt sekundär zu einer erhöhten Neurotoxizität durch oxidativen Stress [126].

■ Symptomatik

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

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

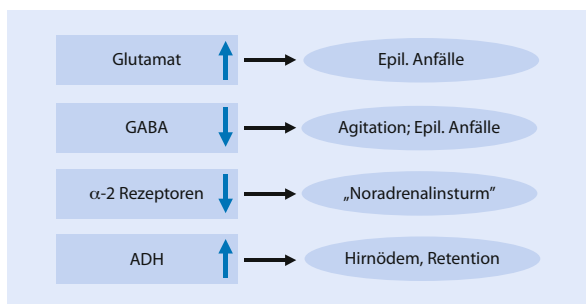
Die **neurologischen Symptome** sind zum einen durch den Tremor (6–8/s) der Hände, teilweise auch der Zunge und der Augenlider mit Tendenz zur Verstärkung bei motorischer Aktivität und emotionaler Belastung und zum anderen durch Alkoholentzugsanfälle gekennzeichnet.

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

Zusätzliche Symptome, die bei einem Patienten, bei dem eine Fremdanamnese nicht möglich ist und der keine eigenen Angaben zur Abhängigkeitsanamnese machen kann, auf ein Alkoholentzugsdelir hinweisen können, finden sich in den körperlichen Zeichen der langjährigen Alkoholabhängigkeit. Es lassen sich häufig neben Zeichen der Leberdysfunktion (Lebervergrößerung, Gerinnungsstörung, Ikterus, Spider Nävi) eine globale Muskelatrophie als Zeichen der Malnutrition und der alkoholischen Myopathie, eine Stammfettsucht, Teleangiektasien im Gesichtsbereich sowie Zeichen der alkoholbedingten Polyneuropathie (trophische Störungen an den Füßen bzw. Händen, erloschene Achillessehnenreflexe, Atrophien der intrinsischen Fuß- und Handmuskulatur sowie verminderte Pallästhesie) nachweisen.

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

■ das **Alkoholentzugssyndrom** (sog. „Prädelir“) mit allenfalls flüchtigen Halluzinationen oder einer leichtgradigen vegeta-



■ **Abb. 36.5** Pathogenese des Alkoholentzugsdelirs

tiven Symptomatik mit Schreckhaftigkeit, Schlafstörungen, Schwitzen und morgendlichem Tremor, zudem fakultativ epileptische Anfälle vom Grand-mal-Typ;

- das **vollständige Delir** (Delirium tremens) mit allen Symptomen: Bewusstseins-, affektiven und Orientierungsstörungen, Übererregbarkeit und Symptome des halluzinatorischen Syndroms (illusionäre Verknüpfungen, optische und taktile Halluzinationen, Suggestibilität) sowie einer vegetativen Entgleisung (Fieber, Hypertonie, Tachykardie, Hyperhidrose, Tremor);
- das **lebensbedrohliche Delir**, das 7 % aller Delirien ausmacht und die Symptomatik des vollständigen Delirs zeigt sowie darüber hinaus von schweren, vor allem kardialen und pulmonalen Komplikationen und schweren Bewusstseinsstörungen bestimmt ist.

■ Diagnostik

■ Laborwertveränderungen

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

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

Eine **Hypomagnesiämie** ist bei 30 % der Patienten durch eine erhöhte Exkretion (um 160–260 %) von Magnesium nachweisbar und geht mit einer erhöhten Mortalität und Liegedauer auf ICU, ventrikulären Tachykardien (Torsades de Pointes) und einer erhöhten Anfallsneigung einher [125]. Die erhöhte Exkretion des Magnesiums bedingt durch eine gesteigerte Kaliurese eine sekundäre **Hypokaliämie**. Darüber hinaus kommt es häufig zu einer **Hyponatriämie**, die bei zu raschem Ausgleich gerade bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit das Risiko einer zentralen pontinen oder extrapontinen Myelinolyse birgt und wahrscheinlich weitaus häufiger subklinisch auftritt als bisher vermutet [121]. Das Vitamin B₁ und andere wasserlösliche Vitamine sind bei begleitender Malnutrition erniedrigt, wobei der Vitamin-B₁-Spiegel selbst

häufig noch normal ist und erst die Bestimmung der Transketolaseaktivität einen Vitamin-B₁-Mangel anzeigen kann [105].

Die Differenzialdiagnose

des Alkoholdelirs umfasst andere delirante Zustände mit produktiv-psychischen Phänomenen und vegetativer Entgleisung (■ Tab. 36.4). Dabei ist in erster Linie an ein Delir bei Entzug anderer GABA-erger Substanzen (vor allem Benzodiazepin- oder Barbituratentzug) oder einen Entzug von illegalen Drogen zu denken. Darüber hinaus kommen Intoxikationen mit Medikamenten (insbesondere Psychopharmaka) oder die Einnahme antriebssteigernder Drogen wie z. B. Amphetamine oder Kokain in Betracht.

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

■ Therapie

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

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

■ Allgemeine Maßnahmen

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

Ein Patient mit einem vollständigen Delir ist vital bedroht, aber in den meisten Fällen nicht einwilligungs- und geschäftsfähig. Soweit erforderlich, muss eine stationäre Behandlung auch entgegen dem erklärten Willen des Patienten gemäß den entsprechenden Landesgesetzen erzwungen werden. Bei notwendiger Fixierung zur Vermeidung einer Eigengefährdung sollten die Fixierungszeiträume auf ein Minimum beschränkt bleiben, und es sollte auf eine 5-Punkt-Fixierung (Extremitäten, Bauchgurt) sowie permanente Sichtkontrolle geachtet werden. Der Patient sollte in eine ruhige, gut beleuchtete

■ **Tabelle 36.4** Wichtige Differenzialdiagnose des Alkoholentzugsdelir

Erkrankung	Zusatzdiagnostik
Delir bei Entzug von Medikamenten und Suchtstoffen	Drogenscreening mit Bestimmung von Benzodiazepinen, Barbituraten, trizyklischen Antidepressiva, Amphetaminen, Kokain und Morphinen im Urin
Metabolische Enzephalopathien (hepatische Enzephalopathie, Enzephalopathie bei Niereninsuffizienz)	Ammoniak, Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure im Serum Leberhautzeichen wie Caput medusae, Spider Nävi, Sklerenikterus
Endokrine Enzephalopathien (Nebennierenrindeninsuffizienz, Hashimoto-Enzephalitis)	T3, T4, TSH, Thyreoglobulinantikörper Cortisol, ACTH, Elektrolyte im Serum
Virale oder bakterielle Meningoenzephalitis	Fieber, CRP und Leukozyten erhöht, Liquor: Zellzahl- und Proteinerhöhung, Laktat erhöht, Glucose je nach Erreger erniedrigt
Psychische Störungen	Psychopathologischer Befund, Fremdanamnese, Verlaufsbeobachtung
Wernicke-Enzephalopathie	Vitamin-B ₁ -Spiegel, Transketolaseaktivität, MRT-Veränderungen in Strukturen des Papez-Neuronenkreises
Non-konvulsiver Status epilepticus	EEG-Veränderungen, Anamnese
Ischämische Infarkte oder intrazerebrale Blutungen im Thalamus	MRT/CCT mit Nachweis der Infarkte bzw. der intrazerebralen Blutung

Umgebung gebracht werden, um die Unruhe und Angst nicht zu verstärken (z. B. möglichst nicht auf dem Gang oder in einer Notaufnahme länger als notwendig belassen, möglichst Einzelzimmer auf einer Intensivstation; ■ Tab. 36.5).

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

■ Spezifische Therapie

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

Begleiterkrankungen und nach dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Medikation. Wichtig erscheint dabei, dass heutzutage die Gabe der Medikamente symptomorientiert anhand von validierten Skalen erfolgen sollte, um einer Über-, aber auch eine Unterdosierung zu vermeiden. Die dabei am meisten verbreitete Skala ist die revidierte Fassung der CIWA-A (Clinical Institute Withdrawal for Alcohol Scale) und daran angelehnte Skalen [122], [127].

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

Die Wirkung von **Benzodiazepinen** gegen Placebo bzw. ein anderes Verum aus 11 Studien mit 1286 Patienten wurde in der Metaanalyse untersucht [99] und folgende Ergebnisse identifiziert:

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

Dabei ist allerdings zu beachten, dass Clomethiazol in den USA nicht zugelassen ist und daher nicht in die Metaanalyse einbezogen wurde. In einer weiteren Metaanalyse [109] wurde gezeigt, dass Benzodiazepine die Schwere des Entzugs, die Häufigkeit von manifesten Delirien und von epileptischen Anfällen reduzieren. Eine neuere Metaanalyse [111] zeigt ebenfalls eine eindeutige Wirkung der Benzodiazepine, wobei jedoch eine eindeutige Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten nicht nachgewiesen werden konnte.

■ **Tabelle 36.5** Allgemeine Maßnahmen bei Alkoholentzugsdelir

Störung	Maßnahme
Magnesiummangel	Zusätzliche Gabe von 100 mg/24 h Magnesiumcitrat oder -aspartat
Hyponatriämie	Langsamer Ausgleich mit einer Steigerung des Natriumspiegels maximal 0,6 mmol/h
Hypokaliämie	Substitution unter Kontrolle des Kaliumspiegels
Exsikkose	Flüssigkeitssubstitution unter ZVD-Kontrolle
Thiaminmangel	Vitamin-B ₁ -Substitution vor erster Glucosegabe (50–100 mg)
Unruhe, Agitation, Fremdaggression	5-Punkt-Fixierung, ruhige Umgebung, bedarfsadaptierte Gabe von Neuroleptika

Fazit

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

Clomethiazol (in Österreich nicht zugelassen) fördert die GABA-erge und glycinerge Inhibition und wirkt darüber sedierend, vegetativ stabilisierend, antikonvulsiv und anxiolytisch. Eine Studie [110] gab einen Hinweis darauf, dass Clomethiazol speziell in der Behandlung des Delirs möglicherweise etwas potenter ist als Benzodiazepine; eine weitere zeigt die Überlegenheit von Clomethiazol gegenüber Carbamazepin [115]. Überdosierungen kommen leichter vor. Hauptnebenwirkungen sind Bronchorrhö (relativ kontraindiziert bei Lungenerkrankungen), Atemdepression und Kreislaufhypotonie sowie Bradykardie. In der Kombination mit β -Blockern kommt es zu einer Verstärkung der Bradykardie, und in Kombination mit Carbamazepin ist eine erhöhte Dosis erforderlich. Die parenterale Applikationsform ist nicht mehr verfügbar. Auch Clomethiazol ist mit Alkohol und anderen GABA-ergen Substanzen (Benzodiazepine) kumulativ wirksam. Heutzutage sollte es selbstverständlich sein, dass die Anwendung des Präparats wegen seines hohen sekundären Abhängigkeitspotenzials nur stationär erfolgt.

Die Behandlung des unvollständigen Delirs kann alternativ zu Benzodiazepinen oder Clomethiazol auch mit unterschiedlichen **Antikonvulsiva** (Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Tiagabin) durchgeführt werden, wobei die Studienergebnisse hinsichtlich einer Gleichwertigkeit oder gar Überlegenheit gegenüber Clomethiazol oder Benzodiazepinen sehr heterogen sind. **Carbamazepin** ist beim Entzugssyndrom (unvollständiges Delir) nach älteren Studien in einem 6-Tages-Schema [115] wirksam und Phenobarbital und Oxazepam ebenbürtig [88], [103]. Nach einer kleinen randomisierten, einfach-blinden Untersuchung [118] mit 37 Patienten im Entzugssyndrom hat es gegenüber dem Clomethiazol den Vorteil der geringeren kognitiven Beeinträchtigung. Es

muss jedoch unterstrichen werden, dass es keine Studien zum Einsatz von Carbamazepin beim voll ausgebildeten Delir gibt.

Inwieweit Antikonvulsiva insgesamt eine gute Alternative zu Clomethiazol oder Benzodiazepinen darstellen, bleibt nach einer neueren Metaanalyse weiterhin unklar [114]. Aus Sicht der Autoren sind die Antikonvulsiva lediglich als 2. Wahl bei der Behandlung des Delirs anzusehen.

Neuroleptika sind sicher nicht als Monotherapie in der Behandlung des Alkoholentzugsdelirs geeignet (erhöhte Anfallsneigung). Zudem wurden unter Neuroleptika immer wieder maligne Herzrhythmusstörungen beschrieben. In einer Metaanalyse [109] erhöhten Neuroleptika das Risiko, während eines Delirs zu versterben, sogar um das 6,6-fache gegenüber Sedativa. In den wenigen randomisierten Studien hatte Haloperidol als Add-on zu Benzodiazepinen allerdings wenig Nebenwirkungen [119]. In einer Metaanalyse waren Neuroleptika den Benzodiazepinen unterlegen [108].

Praxistipp

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

Beim sehr schweren, lebensbedrohlichen Delir reicht die orale Behandlung häufig nicht aus, sodass eine **intravenöse Kombinationstherapie** durchgeführt werden muss. Intravenöse Benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam oder Midazolam) können dann mit Haloperidol kombiniert werden, vor allem, wenn psychische Symptome führend sind. Supplementär wird Clonidin i.v. eingesetzt. Clonidin ist als α_2 -Rezeptoragonist bei milden Entzugssyndromen p.o. zur Kontrolle von Hypertension und Tachykardie geeignet [87]. Es eignet sich zur ergänzenden Beeinflussung der vegetativen Entgleisung mit einer Initialdosis von 0,025 mg/h i.v. und Tagesdosen von 0,29–2,37 mg [91].

Die Kombinationstherapie des komplizierten Delirs auf einer Intensivstation wurde mehrfach in Studien untersucht. In einer prospektiven kontrollierten Studie an 156 Patienten wurden die Kombinationen Flunitrazepam/Clonidin

■ **Tabelle 36.6** Therapie des Alkoholentzugsdelirs

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

vs. Clomethiazol/Haloperidol vs. Flunitrazepam/Haloperidol geprüft [119]. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen. Flunitrazepam/Clonidin dürfte hinsichtlich der Pneumoniehäufigkeit und Beatmungsbedürftigkeit Vorteile bieten, allerdings war die Wirkung auf Halluzinationen schlechter, und kardiale Komplikationen kamen vermehrt vor. Die gleiche Arbeitsgruppe wies bei 44 chirurgischen Patienten nach, dass die Kombinationstherapie mit Flunitrazepam + Clonidin + (bei Halluzinationen) Haloperidol bedarfsadaptiert mit Boli günstiger ist als die Dauerinfusion mit Flunitrazepam: leichteres Alkoholentzugssyndrom, Medikation niedriger, Pneumonien seltener, Aufenthalt auf der Intensivstation kürzer [120].

Die praktische Vorgehensweise in der spezifischen Therapie richtet sich nach der revidierten Fassung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (■ Tab. 36.6, [106]).

Fazit

Das Alkoholentzugsdelir ist auch unter modernen Therapiebedingungen eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, speziell bei Patienten mit hoher Komorbidität. Das Hauptaugenmerk muss in der Behandlung auf eine adäquate Überwachung und Stabilisierung der Vitalfunktionen gerichtet werden, um lebensbedrohliche Kreislaufkomplikationen zu vermeiden. Da die Medikation selbst

durch die Nebenwirkungen kritische Komplikationen verursachen kann, sollte einer bedarfsgesteuerten Gabe der einzelnen Substanzen in der Kombinationstherapie gegenüber einem festen Therapiechema der Vorzug gegeben werden.

36.3.2 Wernicke-Enzephalopathie

Einführung

Die Wernicke-Enzephalopathie (Polioencephalitis hämorrhagica superior) ist eine akute Erkrankung des Gehirns, die durch einen Thiaminmangel ausgelöst wird und erstmals 1881 von Carl Wernicke beschrieben wurde [107], [117]. Der für die Diagnose wegweisende Symptomenkomplex besteht aus einer Ophthalmoparese, Nystagmus, Ataxie und Bewusstseinsminderung. Die Alkoholabhängigkeit ist gerade in Westeuropa der Hauptrisikofaktor für die Wernicke-Enzephalopathie, aber auch andere Erkrankungen, die mit einer Malnutrition oder Malresorption einhergehen (u. a. fortgeschrittene Tumorerkrankungen, Anorexia nervosa, intensivmedizinische, inkorrekt durchgeführte parenterale Ernährung), können zu einer Wernicke-Enzephalopathie führen. Die Letalität ist mit 17 % selbst bei früher Behandlung der Erkrankung weiterhin sehr hoch. Die Erkrankung selbst ist wahrscheinlich deutlich

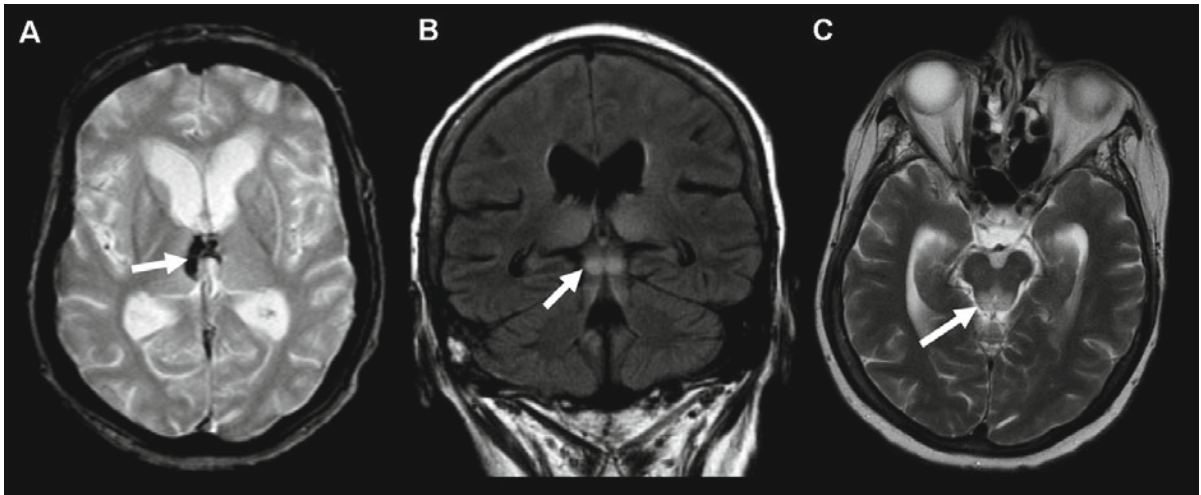


Abb. 36.6 a In der FFE-gewichteten Sequenz finden sich hämorrhagische Veränderungen im Thalamus- und Hypothalamusbereich. b Die FLAIR-Gewichtung zeigt bei derselben Patientin die für die Wernicke-Enzephalopathie typische hyperintense Veränderung v. a. in den Corpora mamillaria und im Thalamus. c In der T2-Gewichtung lässt sich ebenfalls eine hyperintense Läsion um den Aquädukt mesencephali nachweisen.

unterdiagnostiziert, da die korrekte Diagnose nach Schätzungen nur in 20 % der klinischen Fälle gestellt wird [95].

■ Pathogenese

Die Ursache der Wernicke-Enzephalopathie ist immer ein Thiaminmangel, der möglicherweise vor dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition zu der Erkrankung führt. Neben der Alkoholabhängigkeit sind mittlerweile eine ganze Reihe von möglichen Ursachen beschrieben worden: exzessives Fasten (z. B. bei Anorexia nervosa), inadäquate parenterale Ernährung (zu hohe Kohlenhydratzufuhr), Hämodialyse, Urämie, Hyperemesis gravidarum, disseminierte Tuberkulose, disseminierte lymphatische Tumoren und Karzinome sowie Operationen zur Behandlung der Adipositas [117]. Möglicherweise prädisponiert auch ein höheres Alter für die Entstehung einer Wernicke-Enzephalopathie [113]. Die Kombination aus einer Alkoholabhängigkeit mit intermittierend sehr hohen Blutalkoholkonzentrationen und einem Thiaminmangel scheint für bestimmte Hirnregionen dabei besonders toxisch zu wirken [96].

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

Die Bestimmung der Thiaminkonzentration ist zumeist wenig hilfreich, da bei den meisten Patienten mit Alkoholabhängigkeit zumindest in Deutschland der Wert normal ist [105]. Wichtiger ist die Transketolaseaktivität im Serum, die bei den allermeisten Patienten mit einer Wernicke-Enzepha-

lopathie vor Beginn der Behandlung signifikant erniedrigt ist. Dabei versteht sich von selbst, dass bei dem Verdacht auf eine Wernicke-Enzephalopathie mit der Behandlung nicht auf den Befund einer solchen Thiamin- oder Transketolaseaktivitätsbestimmung gewartet wird.

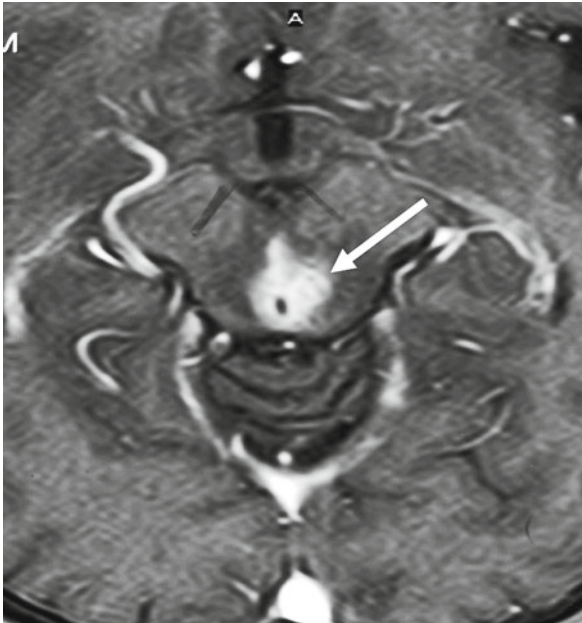
Neuropathologisch finden sich typischerweise symmetrische hämorrhagische, spongiforme Läsionen, die sich in Thalamus und Hypothalamus in der Nähe der Seitenventrikel, in der Nachbarschaft des Aquädukts und am Boden des 4. Ventrikels nachweisen lassen. Zusätzlich können zerebelläre Veränderungen vorliegen. Läsionen im anterioren Thalamus finden sich vor allem bei Patienten mit Korsakow-Psychose. Kortikale Läsionen insbesondere im Hippocampus und im Frontallappen lassen sich auch bei Wernicke-Patienten ohne Korsakow-Psychose nachweisen [94].

■ Symptomatik

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

Die Okulomotorikstörungen

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



■ **Abb. 36.7** Kontrastmittelanreicherung bei Wernicke-Enzephalopathie. In der T1-Gewichtung findet sich eine deutliche Kontrastmittelanreicherung um den Aquaeductus mesencephali (Pfeil)

Die Ataxie

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

Die psychischen Störungen

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

Gleichzeitig zu den oben genannten Symptomen können eine zerebelläre Ataxie, wie sie auch bei der isolierten alkoholischen Kleinhirnvorderlappenatrophie beobachtet wird, und eine alkoholische Polyneuropathie vorliegen. Darüber hinaus können eine vegetative Dysregulation mit Hypothermie und Hypotension und epileptische Anfälle auftreten. Sehr selten ist eine Optikusschädigung bis hin zu einer Amaurosis beschrieben [123].

■ Diagnostik

Kernspintomographisch finden sich die Läsionen der Wernicke-Enzephalopathie in der T2- und der Flair-Gewichtung als hyperintense Veränderungen im Thalamus und Hypothalamus in der Nähe der Seitenventrikel, in der Nachbarschaft des Aquädukts und am Boden des 4. Ventrikels sowie in den Corpora mamillaria, wobei in Suszeptibilitätsartefakt-

gewichteten Sequenzen (z. B. FFE-Sequenzen) hämorrhagische Veränderungen typisch sind (■ Abb. 36.6)[92]. Es wird häufig ein deutliches Gadoliniumenhancement subependymal im Bereich des III. und IV. Ventrikels und des Aquaeductus mesencephali beobachtet (■ Abb. 36.7) [100]. In der diffusionsgewichteten MRT finden sich Zeichen eines vasogenes Hirnödems an den typischen Lokalisationen der Wernicke-Enzephalopathie [89].

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

Die **Differenzialdiagnose** umfasst alle Psychosyndrome und komatösen Zustände, die ohne pathologische Befunde in bildgebenden Verfahren (Intoxikationen, Entzugssyndrome, psychiatrisch erklärbarer Stupor, Status epileptischer Anfälle, basiläre Migräne) und mit solchen (virale und bakterielle Hirnstammenzephalitiden, Infarkte im hinteren Stromgebiet, Lymphome, infratentorielle Blutungen) einhergehen (■ Tab. 36.7).

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

➤ **In der Intensivmedizin ist die Differenzialdiagnose Wernicke-Enzephalopathie bei prolongierten Psychosyndromen in der Postoperativperiode besonders nach längerer parenteraler Ernährung zu bedenken.**

■ Therapie

Die Therapie der Wernicke-Enzephalopathie besteht in der parenteralen Gabe von Thiamin in hohen Dosen. Die empfohlenen Mengen gehen dabei weit über das hinaus, was zur Wiederauffüllung der Gewebespeicher und zur Deckung des Tagesumsatzes erforderlich ist. Da die Wernicke-Enzephalopathie eine seltene Erkrankung ist, existieren keine randomisierten Studien zu Dosis, Applikationsweg und Wirkung von Vitamin B₁ in der Therapie [90], [117]. Dementsprechend schwanken die Dosisangaben zwischen 50 und 500 mg/24 h. Es kann jedoch unterstrichen werden, dass Vitamin-B₁-Gaben in dieser Größenordnung völlig unbedenklich sind, da Thiamin erst in um ein Vielfaches höheren Dosen toxische Wirkungen zeigt. Die parenterale Gabe von Vitamin B₁ ist allerdings nicht ganz unkritisch, da es über etwa 200 berichtete Zwischenfälle bis hin zu Todesfällen nach parenteraler Applikation gibt. Das Risiko einer kreislaufwirksamen Reaktion wird unter 1:100.000 angegeben [98].

■ Tabelle 36.7 Wichtige Differenzialdiagnosen der Wernicke-Enzephalopathie

Erkrankung	Zusatzdiagnostik
Miller-Fisher-Syndrom	In der Regel keine psychischen Symptome <i>Liquor</i> : zytalbuminäre Dissoziation <i>Neurographie</i> : verlängerte F-Wellen
Infarkte oder intrazerebrale Blutungen im Hirnstamm	MRT/CCT mit Nachweis der Infarkte bzw. der intrazerebralen Blutung
Virale oder bakterielle Hirnstammenzephalitis, am häufigsten bei: HSV Typ 2, JC-Virusinfektion (PML), Listerienmeningoenzephalitis	CRP, Leukozytose, Fieber <i>Liquor</i> : Pleozytose, Proteinerhöhung, Laktaterhöhung und Glucoserniedrigung je nach Erreger
<i>PML</i> progressive multifokale Leukenzephalopathie.	

Praxistipp

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

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

Die prophylaktische Gabe von Vitamin B₁ sollte bei jedem Patienten, der mit einer Alkoholabhängigkeit aufgenommen wird, erfolgen. Der Patient sollte dabei 50–100 mg/24 h Vitamin B₁ p.o. erhalten. Bei jeder parenteralen Ernährung ist heutzutage die zusätzliche Gabe von fettlöslichen und wasserlöslichen Vitaminen sowie Spurenelementen selbstverständlich. Bei Patienten mit einer nachgewiesenen Malnutrition, Malresorption oder Alkoholabhängigkeit sollte der Anteil der Vitamin-B₁-Substitution im Rahmen der parenteralen Ernährung jedoch nicht unter 100 mg/24 h betragen. Zu beachten ist dabei, dass Multivitaminpräparate zumeist nur eine geringere Menge von Vitamin B₁ enthalten, sodass diese keinesfalls für die Therapie einer Wernicke-Enzephalopathie geeignet sind. In ätiologisch unklaren Situationen sollten i.v.-Glucoselösungen möglichst gemeinsam mit Vitamin B₁ verabreicht werden, da die mangelhafte Koenzymaktivität ansonsten akzentuiert wird. Darüber hinaus wird in der Literatur diskutiert, ob eine prophylaktische ambulante Gabe von Vitamin B₁ bei alkoholabhängigen Patienten sinnvoll sein könnte, ohne dass es bisher zu einer eindeutigen Empfehlung gekommen ist [123].

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

Fazit

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

36.4 Autonome Störungen

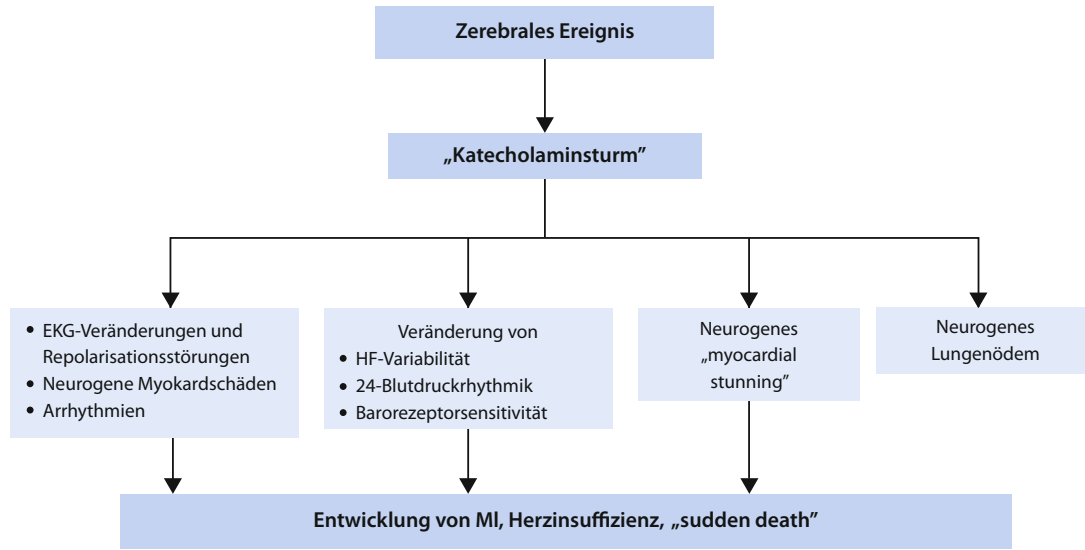
D. Sander, M. J. Hiltz, T. Ziemssen

Einführung

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

In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausmaß der Läsionen kommt es zu einer zentral bedingten pathologischen Aktivierung des autonomen Nervensystems mit erhöhtem Sympathikotonus, erhöhten Katecholaminspiegeln, einem Anstieg kardialer Enzyme, EKG-Veränderungen, kardialen Arrhythmien sowie einer Störung der diurnalen Herzfrequenz- und Blutdruckregulation. Im Extremfall können ein sog. „myocardial stunning“ und weitere schwere kardiale Komplikationen auftreten (■ Abb. 36.8).

Klinisch sind vegetative Syndrome bei intrakranieller Ursache allerdings nur selten topographisch zuzuordnen. Im Folgenden wird eine Übersicht über die neurologischen



■ **Abb. 36.8** Schematische Darstellung der möglichen kardiovaskulären Folgen nach akuten zerebralen Erkrankungen durch neurogene autonome Aktivierung mit konsekutiver Katecholaminausschüttung

Akuterkrankungen gegeben, bei denen mit vegetativen Störungen zu rechnen ist, wobei nach zentraler, peripherer und sonstiger Genese unterschieden werden soll (■ Tab. 36.8). Bei schwerem Tetanus und bei einigen Patienten mit einem Guillain-Barré-Syndrom können überschießende Reaktionen von Sympathikus und Parasympathikus im Wechsel auftreten. Darüber hinaus ist zu beachten, dass eine Vielzahl der in der Intensivmedizin eingesetzten Medikamente in die Regulation des autonomen Nervensystems eingreift und somit ebenfalls autonome Störungen auslösen kann.

■ Physiologie

Herzfrequenz, Gefäßtonus, Blutdruck, Körpertemperatur, Motilität des Verdauungstrakts sowie die Blasenentleerung werden – um nur ein paar Beispiele zu nennen – unter wesentlicher oder sogar alleiniger Beteiligung des autonomen Nervensystems gesteuert. Das autonome Nervensystem besteht dabei aus 2 allgemein bekannten efferenten Komponenten:

- Das sympathische efferente System, das das ZNS im Bereich des thorakolumbalen Rückenmarks verlässt.
 - Das parasympathische efferente System mit Austritt als Hirnnerven III, VII, IX und X sowie über sakrale Wurzeln.
- Darüber hinaus besteht ein wesentlicher Anteil des autonomen Nervensystems aus den afferenten Systemen, die wichtige Informationen u. a. von inneren Organen oder den vielfältigen Sensoren an zentrale Schaltstellen weiterleiten.

Eine entscheidende Rolle im Rahmen der verschiedensten Regulationsprozessen spielen die vielfältigen Schaltzentralen des autonomen Nervensystems im ZNS. Um krankheitsspezifische Besonderheiten des autonomen Nervensystems besser zu verstehen, ist ein Verständnis der zentralen Schaltstellen hilfreich (■ Abb. 36.9). Obwohl diese einer hier-

archischen Ordnung unterliegen, bestehen reziproke Verbindungen zu vor- oder nachgeordneten Zentren. Als „autonomer Kortex“ wird die Inselrinde und in geringerem Umfang der präfrontale Kortex bezeichnet [138]. Der Inselregion kommt dabei die Rolle eines autonomen Integrators zu, da sie zahlreiche afferente und efferente Verbindungen besitzt. Diese beeinflussen ebenso wie Aktivitäten aus dem limbischen System (u. a. Amygdala) das zentrale Homöostaseorgan Hypothalamus, hier insbesondere die präoptische Region [136]. Von dort erfolgt die Kontrolle der vegetativen Hirnstammzentren im Mesenzephalon (periaquäduktales Grau), Pons (N. parabrachialis) und Medulla oblongata (Nucleus tractus solitarius, Nucleus intermedius reticularis; [170]). Insbesondere die medullären Zentren kontrollieren die Aktivität autonomer Neurone im Bereich des Rückenmarks (ventrolaterale und -mediale Region) sowie des Vagus. Die sympathische Aktivierung erfolgt durch die direkte Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen und die humoral wirkenden Katecholamine des Nebennierenmarks.

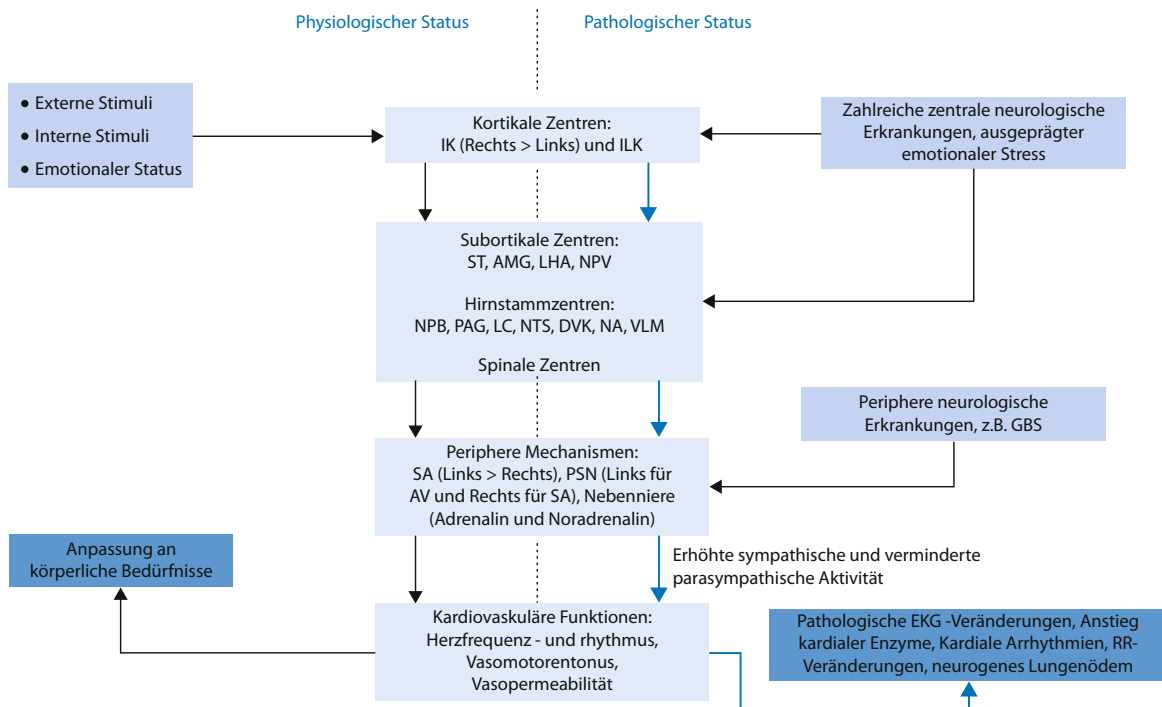
■ Diagnostik

Aus der Art der zugrundeliegenden Erkrankung, der Registrierung von Blutdruck, Herzfrequenz und EKG sowie der klinischen Untersuchung ist in der Regel eine Zuordnung vegetativer Störungen zu einem vegetativen Syndrom (■ Tab. 36.9) möglich. Funktionstests der vegetativen kardiovaskulären Regulation ermöglichen eine bessere Beurteilung der Gefährdung des Patienten (z. B. Asystoliegefahr bei GBS). Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass gängige Tests zur Prüfung vegetativer Funktionen wie z. B. Atem-, Valsalva-, oder Orthostatetest bei Intensivpatienten in der Regel nicht einsetzbar sind, da sie die aktive Teilnahme des Patienten erfordern. Darüber hinaus fehlen für dieses Patientengut sowie für alte Patienten

■ Tabelle 36.8 Erkrankungen mit ausgeprägten vegetativen Störungen

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

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



■ **Abb. 36.9** Hierarchische Ordnung des autonomen Nervensystems mit Darstellung der Veränderungen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen. IK Inselkortex; ILK infralimbischer Kortex; ST Stria terminalis; AMG Amygdala; LHA lat. Hypothalamus; NPV N. paraventricularis; NPB N. parabrachialis; PAG Periaquäduktales Grau; LC Locus ceruleus; NTS N. tractus solitarius; DVK dorsaler Vagus Kern; NA N. ambiguus; VLM ventolaterale Medulla; PSN Parasympathikus; AV AV-Knoten; SA Sinusknoten

Herzfrequenz

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

EKG-Morphologie

Durch ein kontinuierliches Monitoring der elektrischen Herzaktivität mit einem EKG-Monitor können zahlreiche autonome Entgleisungen detektiert werden. So können verlängerte PQ-Zeiten, QT-Zeiten, T-Wellen-Veränderungen, ST-Senkungen oder -Hebungen oder U-Wellen als Indikatoren autonomer Funktionsstörungen interpretiert werden, die in das diagnostische und therapeutische Konzept des intensivmedizinisch betreuten Patienten mit einbezogen werden müssen.

Herzrhythmus

Einen wichtigen Indikator des autonomen Nervensystems stellt bereits die Herzfrequenz selbst dar (physiologische Herzfrequenz vs. Tachy- und Bradykardie). Neben der Fre-

quenzbestimmung erlaubt ein kontinuierliches EKG-Monitoring zusätzlich die Detektion von möglicherweise lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen, die z. B. im Rahmen autonomer Krisen auftreten können.

Herzfrequenzvariabilität

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

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

■ **Tabelle 36.9** Vegetative Syndrome

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

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

Maximale Werte der respiratorisch vermittelten Herzfrequenzvariabilität werden bei einer Atemfrequenz von 6 Atemzügen/min erreicht. Spontan atmende, kooperationsfähige Patienten sollen langsam, regelmäßig und tief atmen (6–10/min, Atemzugvolumen 1000–1500 ml). Das Blutdruckintervall wird mittels EKG registriert und ausgewertet. Verschiedene Parameter wie z. B. die E/I-Ratio (Quotient aus dem längsten Blutdruckintervall bei Ausatmung zum kürzesten bei Einatmung) können berechnet und mit den Werten altersentsprechender gesunder Normalpersonen verglichen werden.

Das *Valsalva-Manöver* evaluiert den Baroreflexbogen und seine sympathischen und parasympathischen Reaktionen. Während der Untersuchung bläst der Patient in ein Mundstück, das an ein Manometer angeschlossen ist, und soll über einen Zeitraum von 15 oder 20 s einen expiratorischen Druck von 40 mmHg aufrechterhalten. Während des Pressens steigen die Herzfrequenz und – nach initialem Abfall – auch der Blutdruck an. Da nach dem Ende des Pressens der Blutdruck noch erhöht ist, wird der Baroreflex aktiviert, es kommt zum Abfall der Herzfrequenz; dieser Abfall kann als Maß der vom Baroreflex vermittelten kardiovagalen Pufferkapazität gewertet werden. Die sogenannte Valsalva-Ratio wird als der Quotient der höchsten Herzfrequenz während des expiratorischen Pressens und der niedrigsten Herzfrequenz innerhalb der ersten 20 s nach Beendigung des Pressens berechnet. Der Quotient hängt nicht nur von Alter und Geschlecht der untersuchten Person, sondern auch von der Körperposition, der Dauer und Intensität der expiratorischen Anstrengung ab.

Beim aktiven Aufstehen kommt es infolge der Volumenverschiebungen in die untere Körperhälfte zum kurzfristigen Blutdruckabfall, der rasch durch Baroreflexaktivierung kom-

pensiert wird und zum Anstieg der Herzfrequenz führt. Als Maß für die adäquate Modulation der Herzfrequenz nach dem Aufstehen kann die sogenannte 30/15-Ratio als Quotient der höchsten Herzfrequenz ungefähr 15 Herzschläge nach dem Aufstehen und der langsamsten Herzfrequenz ungefähr 30 Herzschläge nach Beginn des Manövers berechnet werden. Diese 30/15-Ratio sollte einen Wert von über 1,04 aufweisen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Werte altersabhängig sind.

Komatöse Patienten können eine erhaltene Herzfrequenzvariabilität aufweisen, sofern die fundamentalen autonomen Funktionen intakt bleiben und nur die neuronale Integration verschiedener autonomer Regelkreise vermindert ist. Im Hirntod dagegen ist die zentralvegetative Regulation so irreversibel betroffen, dass keine signifikante Herzfrequenzvariabilität feststellbar ist.

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

1. Die Analyse im Zeitbereich ist einfach durchzuführen, benötigt aber generell relativ lange Herzfrequenzregistrierungen (bis zu 24 h). Mit Methoden der mathematischen Statistik können wesentliche und typische Informationen aus den gemessenen Signalen herausgefiltert und übersichtlich dargestellt werden. So wird hier entweder die Herzfrequenz oder das Blutdruckintervall zu jedem Zeitpunkt bestimmt und aus dem Datenarray einfache statistische oder geometrische Parameter, wie z. B. Mittelwert und Standardabweichung, bestimmt.
2. In Kurzzeitableitungen der Herzfrequenz (z. B. 5–20 min) kann die Herzfrequenzvariabilität mittels Spektralanalyse bestimmt werden. Verschiedene spektralanalytische Methoden („frequency domain analysis“) werden für die Analyse von Tachogrammen angewendet. Zu beachten ist dabei, dass ein Kompromiss in Hinblick auf die Aufzeichnungszeit der Biosignale gefunden werden muss: Einerseits muss das Signal lange genug aufgezeichnet werden, dass

eine mathematisch korrekte Spektralanalyse sinnvoll möglich ist – dabei hängt die erforderliche Dauer u. a. vom Frequenzspektrum der zu erfassenden Signale ab und wird bei langsameren Signalen länger; zum anderen müssen die Signale stationär sein, was bei biologischen Signalen anders als etwa bei einem technischen Signal zumeist nicht der Fall ist.

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

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

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

In kürzlich durchgeführten Studien an neurochirurgischen Patienten konnte nachgewiesen werden, dass eine ausgeprägte Reduktion der Herzfrequenzvariabilität mit einer stärker ausgeprägten Schädigung und einer schlechteren Prognose assoziiert ist [132], [150]. Bei GBS-Patienten konnten mit Hilfe des 24-h-Herzfrequenzspektrums schwere Bradyarrhythmien vorausgesagt werden [144].

Reaktion der Herzfrequenz auf Atropin: Atropintest

Atropin führt zur kompetitiven Blockade cholinerg, muskarinartiger Rezeptoren, wodurch es zu einer Reduktion oder Aufhebung der Wirkung des parasymphatischen Nervensystems auf das Herz kommt. Ein fehlender Herzfrequenzanstieg auf eine i.v.-Gabe von 0,5–1 mg Atropin spricht für eine vagale Denervierung des Herzens, ein Anstieg <20 Schläge/min für einen verminderten Vagotonus. Als physiologisch wird ein Anstieg um ca. 40 Schläge/min angesehen. Bei einer Kombination aus sympathischer Deafferenzierung und erhaltener Vagusfunktion wie z. B. bei hohem Querschnitt steigt die

vorher bradykarde Pulsfrequenz auf die autonome Eigenfrequenz des Herzens (100–120/min) an. Bei der Kombination aus hohem Vagus- und Sympathikotonus, wie er z. B. beim GBS nachzuweisen ist, zeigt sich auf Atropingabe ein Frequenzanstieg um >30 –40/min auf Werte von 120–180/min.

Reaktion der Herzfrequenz auf Bulbusdruckversuch: Bulbusdruckversuch

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

➤ Der Bulbusdruckversuch sollte jedoch bei einer Myopie von >5 dpt oder bekannter Netzhautablösung nicht durchgeführt werden [141].

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

- eine Asystolie >3 s ausgelöst und durch Atropin nicht verhindert werden kann oder
- eine Bradykardie <40 /min auftritt [145].

Praktisches Vorgehen

Ausüben eines moderaten Drucks auf beide Augen. Langsame Steigerung des Drucks, bis dieser vom Patienten gerade noch als erträglich empfunden wird, und Aufrechterhaltung für 25 s oder bis zum Auftreten einer Bradykardie <40 Schläge/min. Dokumentation der Herzaktion und vergleichbare Sicherheitsvorkehrungen wie bei Karotisdruckversuch (Atropin i.v. muss vorhanden sein). Der Test sollte nur mit Zurückhaltung benutzt werden, da er zur Asystolie führen kann, die bei GBS-Patienten auch mit therapeutischen Problemen verbunden sein könnte. Notfallmedizinische Erfahrung des Untersuchers und adäquate Sicherheitsvorkehrungen müssen sichergestellt sein.

Blutdruck

Eine Hauptfunktion des sympathischen Nervensystems ist die Regulation des Gefäßsystems. Der Gefäßtonus selbst determiniert dabei den Blutdruck und den Blutfluss durch ein Blutgefäß, weil der Blutfluss durch das Gefäß entsprechend dem Hagen-Poiseuille-Gesetz proportional zur 4. Potenz des jeweiligen Gefäßradius ist. Somit liefern Messungen des Blutdrucks und des Blutflusses indirekte Parameter des Vasomotorenus. Der Blutdruck kann auf verschiedene Arten bestimmt werden:

- Bei der **intermittierenden Blutdruckmessung** kann mit Hilfe von Sphygmomanometern oder Oszillometern der

Blutdruck intermittierend entweder manuell oder automatisiert in bestimmten Zeitintervallen gemessen werden. Diese Hochleistungsblutdruckmesser verfügen über eine eingebaute Druckkammer, die Bewegungsartefakte kompensieren soll, um unverfälschte Druckwerte zu erhalten. Bei vielen neurologischen Patienten reichen wiederholte, automatisierte oszillometrische Blutdruckmessungen aus.

— Die **kontinuierliche („beat-to-beat“-)Blutdruckmessung** ist der Goldstandard der kontinuierlichen direkten Blutdruckmessung mittels eines intraarteriell applizierten Katheters und stellt aufgrund der Möglichkeit zur problemlosen wiederholten Blutabnahme – wie z. B. zur arteriellen Blutgasanalyse – ein Standardverfahren in der Intensivmedizin dar. Neue, nichtinvasive Techniken gestatten heutzutage auch relativ präzise und reliable kontinuierliche Messungen des Blutdrucks.

— Die **tonometrische kontinuierliche Messung des Blutdrucks** (Messprinzip der COLIN-Geräte) basiert auf einer speziellen Anordnung von piezoelektrischen Elementen, die als Drucksensoren im Bereich des distalen Unterarms über der auf dem Radius verlaufenden A. radialis angebracht werden. Die Sensoren nehmen Verschiebungen der Arterienwand auf und generieren daraus eine kontinuierliche Pulswelle, die mittels oszillometrischer Blutdruckmessung (Oberarmmanschette) kalibriert wird.

— Die **photoplethysmographische kontinuierliche Messung des Blutdrucks** (Messprinzip der FINAPRES-Geräte) erfolgt über die Messung von Veränderungen des Fingervolumens, die durch entsprechende Blutdruckveränderungen während des Herzzyklus erzeugt werden. Eine kleine Fingermanschette mit einem Infrarotphotoplethysmographen ist mit einer schnellen Servopumpe verbunden, die den Fingermanschettendruck kontinuierlich so einstellt, dass der transmurale Druck jeweils Null beträgt.

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

Blutfluss

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

Eine quantitativere Beurteilung des Blutflusses erfordert aber den Einsatz spezieller Techniken. Diese Messprinzipien basieren auf:

— Veränderungen der Gewebetemperatur (Thermometrie),

— Volumenänderungen durch den Blutfluss (Plethysmographie) und

— dem Dopplereffekt (Laserdoppler und Dopplersonographie). Durch den Einsatz der Ultraschalltechnologie sind auch Blutflussmessungen in tieferen Geweben möglich. Für die Beurteilung der zerebralen Autoregulation misst man z. B. mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie die Blutflussgeschwindigkeit in den großen gehirnversorgenden Gefäßen.

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

Wichtige Kreislaufreflexe: Baro- und Chemorezeptorenreflex

Barorezeptorenreflex

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

Die Messung der Baroreflexsensitivität (BRS) kann mit Hilfe verschiedener Methoden erfolgen [153]. Invasiv kann der Baroreflex pharmakologisch mittels Blutdruck-steigernder bzw. -senkender Medikamente (sog. Oxford-Methode) stimuliert werden. Dabei wird die BRS anhand der durch die Blutdruckveränderung aufgetretenen Herzfrequenzänderungen bewertet. Nichtinvasiv kann der Baroreflex mit Hilfe einer mechanischen „Neck chamber“ getestet werden. Dabei wird in dieser luftdicht auf den Hals und die Karotisrezeptoren aufgebrauchten „Halskrause“ ein Unter- oder Überdruck erzeugt, der sich als Scherkraft auf die Barorezeptoren der A. carotis auswirkt und bei Unterdruck einen Blutdruckanstieg bzw. bei Überdruck einen Blutdruckabfall simuliert.

Mittels Sequenzmethode oder Kreuzkorrelationsanalysen kann der Zusammenhang zwischen Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen computergestützt analysiert werden.

Mittels nichtinvasiver Methoden zur Baroreflexbestimmung konnte bei neurochirurgischen Patienten gezeigt werden, dass eine Reduktion der Baroreflexsensitivität mit der Schwere der jeweiligen Erkrankung korreliert und mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist [150]. Ähnliche Untersuchungsergebnisse liegen für Patienten mit Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS) [174] und Patienten mit akuten Hirnverletzungen unterschiedlicher Genese vor [167].

Karotissinustest (Karotisdrukversuch)

Im Karotissinus finden sich Barorezeptoren, die an der physiologischen Blutdruckregulation beteiligt sind und deren Aktivierung (physiologischerweise durch Blutdrucksteigerung) zu einer über Aktivierung des Vagus und Drosselung des Sympathikus vermittelten Abnahme von Herzfrequenz und Blutdruck führt [161]. Derselbe Effekt wird durch äußeren Druck auf den Karotissinus hervorgerufen. Auch bei Gesunden führt dieses Manöver bei 75 % zur Abnahme der Herzfrequenz, bei 10 % zu AV-Überleitungsstörungen und bei 3 % zur passageren Asystolie [161]. Bei

- einer Asystolie von mehr als 3 s Dauer,
- einem anhaltenden Frequenzabfall auf unter 40/min oder
- dem Auftreten eines AV-Blockes zweiten oder dritten Grades muss von einer erheblichen Gefährdung des Patienten durch überschießende vagale Erregbarkeit ausgegangen werden [133].

Praktisches Vorgehen

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

Chemoreflex

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

Stimulation der Chemorezeptoren, die zum einen im Bereich des Karotissinus und des Aortenbogens, zum anderen in der Medulla oblongata lokalisiert sind – z. B. durch einen Abfall des O₂-Partialdrucks, des pH-Werts oder einen Anstieg des CO₂-Partialdrucks – führt sowohl zu respiratorischen als auch zu kardiovaskulären Effekten. So kann eine respiratorische (periphere hypoxische, periphere hyperkapnische oder zentrale hyperkapnische Reaktion) von einer kardiovaskulären Chemoreflexsensitivität unterschieden werden.

Die peripheren Chemorezeptoren können durch Hypoxie oder Hyperkapnie stimuliert werden, die zentralen Chemorezeptoren sind dagegen primär gegenüber Hyperkapnie empfindlich. Dabei aktiviert ein kurzfristiger CO₂-Anstieg vornehmlich die peripheren Rezeptoren, wohingegen ein länger währender CO₂-Anstieg oder pH-Änderungen im Liquor cerebrospinalis primär die zentralen Chemorezeptoren aktivieren.

Chemorezeptoraktivierung führt zu vermehrter Ventilation und zu selektiver sympathischer Vasokonstriktion in „nichtessenziellen“ Stromgebieten wie Muskulatur oder

Splanchnikus- und renalem Gefäßbett, während die Perfusion essenzieller Organe wie Herz und Hirn unbeeinträchtigt bleibt. Ferner kommt es zur Bradykardie, die allerdings nur bei Apnoe evident wird, während die normale Zunahme der Atmung zur Hemmung kardiovagaler Aktivität und zur Herzfrequenzzunahme führt [153]. Zudem wird die Bradykardie vom intakten Baroreflex gepuffert. Bei Patienten mit gestörter Baroreflexfunktion kann hypoxische Chemoreflexaktivierung zu evtl. tödlichen Bradyarrhythmien während Apnoe-phasen führen [153].

Chemoreflexsensitivität kann durch Applikation eines hypoxischen Stimulus untersucht werden, wobei der Zusammenhang zwischen Abnahme des arteriellen O₂-Partialdrucks (Hypoxie) und Herzfrequenzsteigerung oder zwischen Zunahme des venösen O₂-Partialdrucks (Einatmen von Sauerstoff) und Herzfrequenzabnahme analysiert wird. Weil die Atmung über eine Aktivierung der pulmonalen Dehnungsrezeptoren die Bestimmung dieses Parameters beeinflussen kann, sollte die Atmung kontrolliert oder der Einfluss dieses Effekts korrigiert werden. Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt konnte gezeigt werden, dass die kardiale Chemoreflexsensitivität eine Voraussage des Risikos für plötzlichen Herztod sowie Arrhythmien zulässt [152].

Invasive Kreislaufparameter

Die Bestimmung von Herzminutenvolumen, linksventrikulärem Füllungsdruck, pulmonalem und systemischem Gefäßwiderstand über einen Pulmonalarterienkatheter erlaubt u. a. Rückschlüsse auf den sympathischen Gefäßtonus. Neuere, weniger invasive Methoden liefern über eine computergesteuerte Analyse Approximationen dieser Parameter aus der arteriellen und zentralvenösen Druckkurve.

Neuroendokrinologie und -pharmakologie

Reaktion auf Katecholamininfusion

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

Katecholaminspiegel

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

der Prognose nach Subarachnoidalblutung, intrazerebraler Blutung und Hirninfarkt [151], [173].

Sudomotorik

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

Schuri et al. [176] untersuchten 18 neurologische Patienten mit Vigilanzstörungen, wobei zum einen die SSR-Amplitude reduziert als auch zu anderen die Non-Responder-Rate innerhalb der Gruppe der vigilanzgestörten Patienten erhöht war. Auch gibt es einen Hinweis, dass bei bewusstseinsgetriebenen Patienten die Habituation auf SSR-Reize stärker ausgeprägt ist.

36.4.1 Neurogen bedingte kardiovaskuläre Störungen

Neurogen bedingte kardiovaskuläre Störungen finden sich bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen. Da Ausmaß und Häufigkeit kardialer Auffälligkeiten insbesondere beim Schlaganfall gut untersucht sind, soll hier vor allem auf die durch einen Schlaganfall induzierten EKG-Veränderungen näher eingegangen werden [156]. Ähnliche Veränderungen sind jedoch auch bei zahlreichen anderen neurologischen Erkrankungen (■ Tab. 36.8) beschrieben und werden nachfolgend unten näher besprochen.

Konzept des „autonomen Sturms“

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

1. Die Steigerung der sympathikoadrenalen Aktivität, die sowohl zu den weiter unten beschriebenen Blutdruck- und EKG-Veränderungen führt, zeigt sich in einer gesteigerten sympathischen Nervenaktivität und adrenalen Stimulation. Schwere Verletzungen des ZNS können sogar ohne Erhöhung des intrakraniellen Drucks oder Hirnstammkompression zu schwersten sympathikoadrenalen Aktivierungen führen.
2. Die Cushing-Reaktion ist die Kombination von arterieller Hypertonie, Bradykardie und langsamer irregulärer Atmung und kann tierexperimentell durch Kompression bestimmter Bereiche des Hirnstamms oder Rückenmarks ausgelöst werden. Klinisch tritt diese charakteristische Reaktion bei primärer oder sekundärer Kompression des Hirnstamms auf, wobei von subakut ablaufenden drucksteigernden Prozessen bekannt ist, dass hohe Blutdruckwerte in der Regel vor der Bradykardie auftreten.

3. „Dienzepale Krampfanfälle“ sind als Ursache für die nach Schädel-Hirn-Trauma mitunter auftretende Kombination von akuter Hypertonie, Tachykardie, ausgeprägter Diaphoresis und Pupillendilatation diskutiert worden. Insgesamt ist die Rolle des autonomen Nervensystems für die Generierung von Arrhythmien und Lungenödem bei epileptischer Aktivität noch ungeklärt. Tierexperimentelle Modelle sowie Untersuchungsergebnisse nach elektrokonsulsiver Therapie (ECT) weisen aber darauf hin, dass zentrale autonome Regulationszentren eine sicherlich noch unterschätzte Bedeutung bei der Auslösung kardiovaskulärer Komplikationen bei epileptischer Krampfaktivität haben.

Hypertonus

Ein Hypertonus tritt bei vielen neurologischen Akuterkrankungen als Ausdruck der oben beschriebenen Sympathikusaktivierung auf und ist in der Regel die Folge einer Kombination aus peripherer Widerstandserhöhung, positiv inotroper Wirkung von Noradrenalin und zirkulierendem Adrenalin. Die positiv chronotrope Wirkung der Katecholamine wird wie bei Gesunden meist durch Aktivierung des Vagus antagonisiert, sodass die Herzfrequenz normal oder niedrig sein kann. Darüber hinaus kann ein Hypertonus bei somnolenten oder komatösen Patienten auch Zeichen von u. U. vermeidbarem Stress sein (z. B. Blasendehnung, Manipulation am Patienten, Schmerzen). Es sollte nach solchen Faktoren gesucht und ggf. eine Analgosedierung in Erwägung gezogen werden.

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

■ Therapie

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

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

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

EKG-Veränderungen

Elektrokardiographische Veränderungen mit dem Nachweis einer QT-Verlängerung, T-Wellen-Elevation und dem Auftreten von U-Wellen wurden erstmals von Byer (1947; [135]) bei einer Patientin mit akuter intrazerebraler Blutung beschrieben. Daraufhin durchgeführte systematische Untersuchungen zeigten, dass in der Akutphase nach einem Schlaganfall

bis zu 92 % aller Patienten EKG-Veränderungen entwickeln [140], [147]. Diese wurden zunächst auf vorbestehende kardi-ale Erkrankungen zurückgeführt. In sorgfältigen Fallkontrollstudien konnte jedoch durch den Vergleich mit unmittelbar vor dem Schlaganfall durchgeführten EKGs nachgewiesen werden, dass bei 60–75 % dieser Patienten EKG-Veränderungen neu aufgetreten waren [147], [149]. Am häufigsten ließen sich Veränderungen des QT-Intervalls, der T-Welle, der ST-Strecke sowie das Auftreten von U-Wellen nachweisen.

QT-Intervall

Die Verlängerung des QT-Intervalls stellt die häufigste EKG-Veränderung nach einem Schlaganfall dar; sie wird in bis zu 71 % aller Fälle nach einer Subarachnoidalblutung (SAB), in bis zu 64 % der Fälle nach einer intrazerebralen Blutung und in bis zu 38 % der Fälle nach einem Hirninfarkt beobachtet [140], [147], [166]. Häufig findet sich eine Korrelation zwischen Ausmaß der QT-Verlängerung und systolischem Blutdruck bei Aufnahme [147], [166].

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

Eine QT-Verlängerung in der Akutphase nach einer SAB stellt einen Risikofaktor für das Auftreten schwerer ventrikulärer Arrhythmien einschließlich „Torsade de Pointes“ im weiteren Verlauf dar und sollte daher zu einem kardialen Monitoring während der Akutphase nach einer SAB Anlass geben [166].

T-Welle

Neu aufgetretene Veränderungen der T-Welle lassen sich bei bis zu 15 % aller Schlaganfallpatienten auch bei unauffälligen Elektrolyten und Fehlen einer vorbestehenden KHK nachweisen [147]. Neben prominenten T-Wellen („cerebral T waves“), die sich bei bis zu 50 % aller Patienten mit links frontalen intrazerebralen Blutungen zeigen [135], finden sich T-Negativierungen bei Schlaganfallpatienten 4-mal häufiger als bei altersentsprechenden Kontrollpatienten, ohne dass autoptisch häufiger kardiale Veränderungen auffallen [140]. Die zentrale Genese dieser Veränderungen wird auch dadurch deutlich, dass neurogen bedingte T-Negativierungen nach Eintritt des Hirntods nicht mehr nachweisbar sind.

ST-Strecke

Unspezifische ST-Streckenveränderungen weisen 22 % aller Schlaganfallpatienten auf. Eine signifikante ST-Streckensenkung findet sich in der Akutphase nach einem Schlaganfall 7- bis 10-mal häufiger als bei Kontrollpersonen [140], [149], sie ist in der Regel ein transientes Phänomen und meist in den präkordialen und lateralen Ableitungen am besten nachweisbar.

- **Allerdings sind ST-Hebungen bei Patienten über 65 Jahren und mit vorbestehendem Diabetes mellitus auch in der Akutphase nach einem Schlaganfall eher durch eine primäre Myokardischämie als sekundär neurogen verursacht [149].**

U-Wellen

U-Wellen treten bei bis zu 13 % aller Patienten nach Schlaganfall neu auf, sind meist isolierte Phänomene und nicht mit Elektrolytstörungen assoziiert [147]. Gelegentlich sind sie – insbesondere nach einer SAB oder ICB – mit prominenten T-Wellen oder einer QT-Verlängerung kombiniert. Bei isoliertem Vorkommen haben sie keine prognostische Relevanz.

Kardiale Arrhythmien

Verschiedene Studien ergaben für neu aufgetretene kardi-ale Arrhythmien in der Akutphase nach Schlaganfall eine Inzidenz von 6–25 % [139], [147], [175]. Am häufigsten finden sich ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen sowie supraventrikuläre Tachykardien. Vorhofflimmern, welches sich in bis zu 14 % bei akuten Schlaganfallpatienten nachweisen lässt, ist häufig schon vor dem Schlaganfall vorhanden und damit Ursache eines kardioembolischen Hirninfarkts [175]. Von allen auftretenden Arrhythmien sind lediglich ventrikuläre Arrhythmien mit einer erhöhten Mortalität nach Schlaganfall assoziiert.

Weitere kardi-ale Störungen

Neben den bereits dargestellten EKG-Veränderungen ist die Aktivierung des autonomen Nervensystems über eine vermehrte sympathische und reduzierte parasympathische Aktivität mit einer verminderten Herzfrequenzvariabilität assoziiert, die überwiegend unter parasympathischer Kontrolle steht [158], [172].

Darüber hinaus wurde auch über eine geänderte zirkadiane Herzfrequenzvariabilität nach Schlaganfall und Epilepsie berichtet: Während es physiologischerweise während der Nacht zu einem Anstieg der Herzfrequenzvariabilität kommt, weisen Patienten nach einem Schlaganfall ein inverses Muster mit nächtlicher Reduktion der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität auf [158], [172]. In Kombination mit den durch den Schlaganfall induzierten EKG-Veränderungen und einer nicht selten schon vorbestehenden Myokardschädigung sind diese Mechanismen für die erhöhte Inzidenz des plötzlichen Herztods nach einem Schlaganfall verantwortlich [166]. Da sich diese Störungen nur langsam zurückbilden und bei 20–25 % der Patienten über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten persistieren können [158], ist es verständlich, dass das Risiko eines plötzlichen Herztodes unabhängig vom klinischen Zustand und der Größe des Schlaganfalls für längere Zeit erhöht ist.

Auch bei Patienten mit (Temporallappen)Epilepsie (TLE) wird die gesteigerte Häufigkeit (40-mal häufiger als in einer Kontrollgruppe, Inzidenz von 1,21/1000 Patientenjahre, verantwortlich für 18 % aller Todesfälle) eines plötzlichen unerklärten Todes (SUDEP, „sudden unexpected death in epilepsy“; [183]) auf eine Imbalance zwischen sympathischer und parasympathischer kardialer Aktivität infolge einer zentralen anfallsinduzierten autonomen Aktivierung insbesondere im Bereich der Temporallappen zurückgeführt [180]. Bei Medikamenten-refraktären TLE-Patienten führt die epilepsiechirurgische Resektion des Anfallsherdes zur signifikanten Reduktion sympathisch vermittelter kardiovaskulärer Modu-

lation und der Baroreflexsensitivität. Vermutlich ist dies Folge eines postoperativ verminderten Einflusses interiktaler epileptischer Entladungen auf Hirnareale, die an der autonomen kardialen Kontrolle beteiligt sind. Dies könnte das Tachyarrhythmie- und SUDEP-Risiko von Anfallspatienten verringern [153]. Kürzlich ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer verlängerten postiktalen generalisierten EEG-Suppression („postictal generalized electroencephalographic suppression“, PGES) und dem Auftreten von SUDEP-Ereignissen nachweisen [159].

Änderungen von Herzenzymen lassen sich in wechselnder Ausprägung nachweisen: So konnten Anstiege der CK-MB bei ungefähr 10 % aller Schlaganfälle nachgewiesen werden [149]. Der CK-Anstieg trat meist verzögert auf und die Maximalwerte entwickelten sich über mehrere Tage. Signifikante Anstiege von Troponin I ($>0,1 \mu\text{g/l}$) wiesen 20 % der Schlaganfallpatienten auf, ohne dass sich signifikante Veränderungen der Koronarien nachweisen ließen [168]. Diese Patienten zeigten zusätzlich häufiger EKG-Auffälligkeiten und eine linksventrikuläre Dysfunktion. Eine Serie mit 181 Schlaganfallpatienten ergab in 17 % der Fälle eine Erhöhung der Troponin-T-Spiegel über $0,1 \mu\text{g/l}$ [157]. Anstiege der CK-MB und von Troponin ließen sich auch tierexperimentell nach einer SAB nachweisen, zu der es infolge einer Mikrokathetergesteuerten Perforation der A. basilaris gekommen war; dabei bestand zwischen NoradrenalinKonzentration und maximalem Troponinwert eine hochsignifikante Korrelation [162].

Histologisch fanden sich in der Akutphase nach einem Schlaganfall auch bei fehlender KHK insbesondere im Bereich kardialer Nervenendigungen Myokardnekrosen, wie man sie auch nach experimenteller Katecholamininfusion beobachten kann [166]. Als Extremform einer zerebrogenen kardialen Störung kann es zum Auftreten eines neurogenen „cardiac stunning“ kommen [165], das u. a. durch eine massive transiente Reduktion der kardialen Funktion mit segmentaler Hypokinese und pathologischem MIBG-SPECT bei unauffälligen Koronarien gekennzeichnet ist. Pathophysiologisch wird als Ursache ein passagerer koronarer Vasospasmus als Folge einer Sympathikusaktivierung angenommen.

■ Therapie

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

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

■ Prognose

Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit rechtseitigem Hirninfarkt und Beteiligung des Inselkortex die Verminderung der Herzfrequenzvariabilität am stärksten ist. Gleichzeitig entwickelte diese Patientengruppe signifikant häufiger kardiale Komplikationen und einen plötzlichen Herztod (28 %) als Patienten mit linksseitigem Inselinfarkt (9 %) bzw. Patienten ohne Beteiligung des Inselkortex (0 %; [179]). Auch der Nachweis erhöhter Troponin-T-Werte, die in der Akutphase nach einem Schlaganfall innerhalb der ersten 72 h bei 17 % aller Patienten nachweisbar waren, ist mit einer erhöhten Mortalität innerhalb der ersten 60 Tage nach dem Ereignis assoziiert [157].

Darüber hinaus ist eine pathologische Aktivierung des autonomen Nervensystems nach Hirninfarkt mit einer ungünstigen Langzeitprognose verbunden. So konnte kürzlich in einer prospektiven Untersuchung gezeigt werden, dass erhöhte Noradrenalin Spiegel ($>300 \text{ pg/ml}$), ein nächtlicher Blutdruckanstieg, ein rechtsseitiger Hirninfarkt und eine Inselbeteiligung auch nach Korrektur anderer Risikofaktoren mit einem ungünstigen Verlauf nach einem Jahr assoziiert sind [173]. Zu dieser ungünstigen Langzeitprognose trägt offensichtlich auch bei, dass eine erhöhte zentrale Katecholaminproduktion die Entwicklung bzw. Akzentuierung einer Herzinsuffizienz fördert. So konnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein erhöhter subkortikaler Noradrenalinumsatz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden [128].

36.4.2 Neurogenes Lungenödem

Unter einem neurogenen Lungenödem wird ein sich rasch – d. h. innerhalb von Minuten bis Stunden – entwickelndes, proteinreiches Lungenödem verstanden, das selten nach epileptischen Anfällen, SAB, SHT oder anderen akuten neurologischen Erkrankungen (z. B. GBS, Hirntumoren, bakterieller Meningitis etc.) auftritt [177]. Im Gegensatz zum kardialen Lungenödem kommt es beim neurogenen Lungenödem durch eine akute sympathikotone Entgleisung nicht nur zu einem erhöhten transkapillären Druckgradienten (bei Anstieg des pulmonalvenösen Drucks) sondern zu einer erhöhten kapillären Permeabilität mit Übertritt von Plasma in das Interstitium und die Alveolen [185].

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

■ Therapie

Die Therapie besteht in einer Beatmung mit leicht erhöhtem positiv endexpiratorischem Beatmungsdruck (PEEP; **cave:** ICP-Anstieg) zur Verminderung des transkapillären Druckgradienten und damit besserer Oxygenierung.

Medikamentös sind partielle α -Blocker wie Phentolamin oder Urapidil wirksam. Vereinzelt wurde auch über eine gute Wirksamkeit von Dobutamin berichtet [139].

36.4.3 Hyperthermie

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

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

■ Therapie

Eine absolute Indikation zur sofortigen Therapie besteht bei der malignen Hyperthermie (► Kap. 37) und bei hyperthermiebedingtem Multiorganversagen. Ansonsten orientiert sich die Therapie an der vermuteten Ursache des Fiebers.

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

36.4.4 Besonderheiten einzelner Krankheitsbilder

Zentrale Erkrankungen

Subarachnoidalblutung

EKG-Veränderungen, Blutdruckschwankungen und Arrhythmien sind in der Akutphase einer SAB häufig. Bis zu 10 % der SAB-Patienten sterben an den Folgen einer vegetativen Entgleisung, meist durch Asystolie nach Kammertachykardie oder ein neurogenes Lungenödem bedingt [151]. Regelmäßig werden Kasuistiken publiziert, in denen EKG-Veränderungen als akuter Myokardinfarkt fehlgedeutet werden.

Schädel-Hirn-Trauma (SHT)

Die Mehrzahl der Patienten entwickelt – insbesondere bei ausgeprägter ICP-Entwicklung – einen erhöhten Sympathikotonus mit neurogenen kardialen Störungen. Zusätzlich kann auch eine kortikale Enthemmung des Hypothalamus zu autonomer Aktivierung führen [131]. Therapeutisch sind der Einsatz von β -Blockern und eine adäquate Sedierung von Bedeutung. Bei allen Therapieversuchen muss aber die Sicherung eines ausreichenden zerebralen Perfusionsdrucks gewährleistet sein.

Epileptischer Anfall

Im Rahmen epileptischer Anfälle kommt es häufig zu autonomen Symptomen. Insbesondere Fluktuationen von Herzfrequenz und Blutdruck sowie kardiale Arrhythmien werden beobachtet. Die Pupillen sind im Anfall eher weit und wenig lichtreagibel. Weitere Symptome wie Blässe, gerötete Haut und vermehrtes Schwitzen können auftreten. Ernste Komplikationen sind der plötzliche Tod (SUDEP, s. oben) und die Entwicklung eines neurogenen Lungenödems [183].

Intrakranielle Blutung

Vegetative Entgleisungen sind neben einem erhöhten ICP die wesentlichen Komplikationen. Der Zielblutdruck hängt von den individuellen Gegebenheiten ab und sollte sich am ICP und am zerebralen Perfusionsdruck orientieren. Mittel der ersten Wahl zur sympathischen Dämpfung und Blutdrucksenkung sind β -Blocker und Urapidil. Dieser periphere α_1 -Blocker und zentrale 5-Hydroxy-Tryptamin- A_1 -Agonist bewirkt durch periphere Vasodilatation eine rasche Blutdrucksenkung, verhindert aber zugleich durch die zentralserotoninagonistische Wirkung eine reflektorische Tachykardie.

Malignes neuroleptisches Syndrom, letale Katatonie

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

Alkoholentzugssyndrom und Delirium tremens

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

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

Therapeutisch sollten die Patienten sediert (Distranneurin, Diazepam) und der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (inklusive Vitamin B₁₂) korrigiert werden. Daneben sollte ein kontinuierliches kardiorespiratorisches Monitoring durchgeführt werden. Bei Patienten im Alkoholentzug mit deutlicher vegetativer Symptomatik bietet sich eine Therapie mit Clonidin an, aber auch β -Blocker können insbesondere bei ausgeprägten Tachykardien mit Erfolg eingesetzt werden (► Kap. 36.3).

Spinale Erkrankungen

Akutes Querschnittssyndrom

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

In der Initialphase nach einer Rückenmarkschädigung oberhalb von Th 1 (Abgang der sympathischen postganglionären Rami) kann im Rahmen einer autonomen Dysreflexie eine kurzdauernde Blutdrucksteigerung auftreten. Klinisch relevant ist die nach wenigen Minuten einsetzende längerdauernde Hypotonie bei 20–30 % der Querschnittspatienten, insbesondere mit zervikalen und hochthorakalen Rückenmarkschäden [130]. Da beim akuten Querschnitt häufig eine temporäre Störung der spinalen Durchblutung bei gestörter Autoregulation vorliegt, kann die Hypotonie zu einer zusätzlichen Ischämie des komprimierten Myelons führen und sollte daher konsequent behandelt werden. Sie spricht in der Regel gut auf pressorische Substanzen (z. B. Katecholamine) an, wobei auf die nach wenigen Tagen auftretende Deafferenzierungshypersensitivität der kardialen und Gefäßrezeptoren für Katecholamine zu achten ist. Nach einer Querschnittläsion sind sympathische und im Sakralmark lokalisierte parasymphatische autonome Funktionen stark eingeschränkt, sodass eine Blasen-, Magen- und Darmatonie auftritt (**cave:** Magenruptur, Prophylaxe: Magensonde).

Akute autonome Hyperreflexie

Diese akut verlaufende Symptomatik kann nach Ende des spinalen Schocks bei Querschnittläsionen oberhalb von Th 5 auftreten [148]. Schmerz, Berührung oder andere Reize unterhalb der Läsion führen zu einem krisenhaften Blutdruckerhöhung und einer Bradykardie. Oberhalb der Läsion finden sich eine Hyperhidrose und Hautrötung, unterhalb eine blasse, trockene Haut. Weiterhin kann es zu Kopfschmerzen, Atemnot, Erregungszuständen bis hin zum Auftreten epileptischer Anfälle kommen. Therapeutisch ist die sofortige Beendigung des auslösenden Reizes (z. B. Blasenüberdehnung, Kolik, therapeutische oder diagnostische Maßnahmen, z. B. Katheterisierung, Zystoskopie) vorrangig.

Tetanus

Durch einen retrograden Transport in den Axonen der Motoneurone erreicht das von Clostridien gebildete Tetanustoxin das ZNS und führt vor allem spinal, aber auch im Hirnstamm zu einer Hemmung der inhibitorisch wirkenden Neu-

rotransmitter GABA und Glycin mit der Folge einer massiven Tonuserhöhung und einschießenden Spasmen in der Muskulatur sowie einer Instabilität des autonomen Nervensystems (► Kap. 32).

Für die Letalität von 10–15 % unter intensivmedizinischen Bedingungen sind in erster Linie kardiale Komplikationen (plötzliche Phasen mit Asystolie oder Bradykardie und Blutdruckabfall) der vegetativen Störungen verantwortlich [181]. Durch die Enthemmung spinaler sympathischer Reflexe kommt es überwiegend bei schweren Tetanusfällen mit einem Maximum in der 2. und 3. Woche der Erkrankung zum Auftreten von Tachykardien, Hypertonie, Fieber, Hyperhidrose und erhöhten Katecholaminspiegeln [142]. Diese Attacken können beim Tetanus ausgeprägter sein als bei allen anderen Ursachen einer zentralen sympathischen Aktivierung. Bradykarde Krisen werden sowohl durch das plötzliche Sistieren der sympathischen Aktivität als auch durch einen starken Anstieg des Vagotonus hervorgerufen. Eine kontinuierliche Puls- und invasive Blutdrucküberwachung ist unverzichtbar.

■ Therapie

Symphathikotone Attacken lassen sich im Gegensatz zur Tonuserhöhung nicht durch Benzodiazepingabe oder Muskelrelaxation beeinflussen. Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung in Industrieländern liegen meist nur Einzelfallberichte über neue Therapiemöglichkeiten vor, sodass es bisher noch keine zufriedenstellende Behandlung der autonomen Funktionsstörungen gibt.

Die Folgen des hohen Sympathikotonus lassen sich durch den kombinierten Einsatz von α - und β -Blockern begrenzen. Die alleinige Gabe von β -Blockern beeinflusst den erhöhten peripheren Widerstand nicht, und es wurde über Fälle mit plötzlichem letalem Herzstillstand berichtet. Bei Clonidin als zentralem Sympathikolytikum sind solche Nebenwirkungen weniger wahrscheinlich. Durch eine tiefe, bis zur Narkose reichende Sedierung durch Barbiturate, Benzodiazepine und insbesondere Morphin kann der Sympathikotonus gesenkt werden [134]. Weiterhin wurde über den Einsatz von hochdosiertem Atropin, Magnesium und die lumbale, epidurale Gabe von Bupivacain berichtet. Bei ausgeprägter Bradykardie ist die Anlage eines temporären Schrittmachers sinnvoll [142].

Periphere Erkrankungen

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Beim GBS kommt es auch zur entzündlichen Infiltration, Demyelinisierung und teilweise auch zu einer axonalen Degeneration vegetativer Ganglien und Nerven (► Kap. 37; [186]). Seit Beherrschen der Ateminsuffizienz mittels moderner Beatmungstechnik ist die Dysautonomie häufige Ursache lebensbedrohlicher Komplikationen bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom. In raschem Wechsel können Über- und Unterfunktionen des sympathischen wie auch des parasymphatischen Nervensystems auftreten und die Therapie sehr schwierig gestalten [160], [182].

Während mit sensitiven und spezifischen Testverfahren bei einzelnen autonomen Testsystemen bis zu 100 % patholo-

gische Befunde festgestellt werden können, weisen insgesamt etwa 65 % der Patienten eine signifikante Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems auf.

Durch vielfältige Interaktionen kardiovaskulärer und kardiopulmonaler Reflexe ist das Bild der Dysautonomie im Einzelfall oft komplex und mit der gängigen Einteilung in sympathische und parasympathische Unter- und Überfunktionen nur oberflächlich beschreibbar. Um gefährdete Patienten frühzeitig erkennen zu können, helfen Kenntnisse u.a. über das klinische Erscheinungsbild (■ Tab. 36.10). Die Klassifikation der Dysautonomie beim GBS sollte sich also nicht mehr nur auf die Efferenz stützen, sondern differenziert auch die verschiedenen Afferenzen berücksichtigen. Mit Blick auf das afferente System erweitert sich das Beurteilungsraster [164].

Vier Phänomene scheinen häufig und erklärungsrelevant zu sein (■ Tab. 36.11, [169]).

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

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

Zur Risikoabschätzung kann unter Beachtung der genannten Kontraindikationen der Bulbusdruckversuch durchgeführt werden, der bei GBS-Patienten oftmals eine exzessiv kardiainhibitorische Antwort bis zur Asystolie zeigt [145].

■ Therapie

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

propriozeptive Störung oder Mitbefall des N. vagus oder des N. glossopharyngeus. Die Risikoabschätzung lässt sich durch standardisierte autonome Funktionstests ergänzen.

Folgende allgemeine Hinweise können gegeben werden [182]:

Intubation

Die endotracheale Intubation von GBS-Patienten ist mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden im Vergleich zu Patienten mit anderen neuromuskulären Erkrankungen. Ursache hierfür sind die vorliegende Dysautonomie und das mögliche Auftreten von schwerwiegenden Hyperkaliämien bei Verwendung von Succinylcholin. Aufgrund der Dysautonomie kann es durch die im Rahmen der Intubation verwendeten Medikamente (Barbiturate, Benzodiazepine, Narkotika, Etomidat) zu einer Verstärkung der hypotonen Kreislaufreaktion kommen. Eine Manipulation im Bereich der Atemwege kann zu signifikanten kardialen Arrhythmien, insbesondere Bradykardien, führen. Meistens sind zur Intubation beim GBS-Patienten eine topische Anästhesie der Atemwege, Atropin und ein kurzwirksames Benzodiazepin ausreichend.

Ernährung

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

Immuntherapie

Bei GBS-Patienten mit deutlicher autonomer Dysfunktion sollte zunächst die Gabe von Immunglobulinen erfolgen [163], da unter der Plasmapherese gerade bei diesen Patienten kardiovaskuläre Instabilitäten auftreten können.

Katecholamingabe

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

Pharmakologische Blockade

Dysbalancen durch Demyelinisierung und somit Funktionsstörungen afferenter Systeme sollten durch Blockade möglichst vieler Efferenzen gedämpft werden. Die parasympathische Blockade mit Atropin wirkt bei vielen, aber nicht bei

■ Tabelle 36.10 Klinisches Bild autonomer Dysfunktionen beim GBS

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

SIADH Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

allen Bradykardien. Nebenwirkungen verbieten häufig einen Dauereinsatz in ausreichender Dosierung. Eine sympathische Blockade kann bei oft massiv erhöhten Katecholaminkonzentrationen im Serum Komplikationen wie z. B. Subarachnoidalblutung oder Herzinfarkt verhindern.

Schrittmacher

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

Flüssigkeitsregime

Die Behandlung von Kreislaufdepressionen durch Volumensubstitution ist bei gleichzeitig gestörter Flüssigkeitsregulation durch gestörte Afferenzen oder paralytisierte Kapazitätsgefäße riskant. Nur bei Pulmonalisdruküberwachung erscheint eine großzügige Volumengabe ausreichend sicher. Bei GBS-Patienten kommt es gelegentlich zu einer massiven Diurese hypotonen Urins. Da es sich um eine kompensatorische ADH-Suppression bei Funktionswiederkehr der Gefäßdehnungsrezeptoren handeln kann, sollte nicht mit Desmopressin gegenreguliert werden.

Cholinerge Krise

Vegetative Symptome stellen – durch die Aktivierung muskarinerger Rezeptoren – die wesentliche Nebenwirkung der symptomatischen Therapie der Myasthenia gravis mit Choli-

■ Tabelle 36.11 Wichtige Kreislaufphänomene aufgrund Dysautonomie bei GBS-Patienten

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

nesteraseinhibitoren dar. Dabei finden sich u. a. eine Bradykardie, Hypersalivation, Hyperhidrose, Hypertonie, Miose, Tränenfluss und eine verstärkte Bronchialsekretion. Atropin ist als spezifisches Antidot (kompetitiver Hemmer muskarinerner Rezeptoren) gut wirksam. Nebenwirkungen sind Muskelfaszikulationen, bedingt durch Stimulation nikotinerger Rezeptoren. Bei hohen Konzentrationen kann es auch zu Muskelschwäche kommen.

Botulismus

Klinisch kommt es zu einer generalisierten Muskelschwäche, die initial häufig mit Schluckstörungen beginnt (► Kap. 37.5). Die Symptomatik kann zu Beginn evtl. mit einem GBS verwechselt werden. An autonomen Störungen finden sich in der Regel anticholinerge Symptome wie Akkomodationsstörungen, Mydriasis, Mundtrockenheit, Darmatonie, Hypertonus und Tachykardie durch die toxinbedingte Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an motorischen und autonomen Nervenendigungen. Bei Beteiligung präganglionärer Fasern können Störungen des Sympathikus auftreten, die zu sekundären kardialen Störungen führen können. Therapeutisch sollten Toxinreste – durch Magenspülung und abführende Maßnahmen – entfernt sowie möglichst frühzeitig ein Antitoxin verabreicht werden [171].

Akute Porphyrien

Die akuten hepatischen Porphyrien (akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrurie) führen episodisch zu akuten Polyneuropathiesyndromen, die manchmal nicht von einem GBS differenziert werden können (► Kap. 36.5). Im Rahmen der akuten Porphyrien sind in der Regel die proximalen Nervenanteile betroffen. Klinisch sind sie durch Bauchkrämpfe und Koliken, Obstipation, Übelkeit

und Erbrechen, Schweißausbrüche und Tachykardie und in über 50 % der Fälle durch einen erhöhten Blutdruck mit diastolischen Werten bis 140 mmHg charakterisiert.

Klinisch verlaufen die autonomen Funktionsstörungen im Vergleich zum GBS wesentlich eher parallel zu den allgemeinen Polyneuropathiesymptomen.

Multiorgandysfunktionssyndrom, Sepsis

Sepsis und Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) sind charakterisiert durch eine Vielzahl verschiedener Mediatoren und Toxine, die zu einer Affektion afferenter, zentraler und efferenter Anteile des autonomen Nervensystems führen können. Neben der direkten Beeinflussung der autonomen Reflexsysteme kann die Reaktivität einzelner Organe im Rahmen dieser Erkrankungen direkt betroffen sein und zu einer klinischen Dysfunktion beitragen. In der Regel zeigten Studien bei Patienten mit MODS oder Sepsis im Gegensatz z. B. zu Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine Reduktion der kardialen sympathischen und parasympathischen Aktivität. Die Herzfrequenzvariabilität lässt sich in diesem Patientengut sequenziell bestimmen und eignet sich z. B. zur Risikostratifikation auf der Intensivstation. In letzter Zeit werden vermehrt Analysealgorithmen für nichtlineare Systeme eingesetzt, um die insgesamt sehr komplexen Vorgänge mittels Methoden der fraktalen Geometrie/Chaosforschung untersuchen zu können. Dadurch wird versucht, valide Informationen bezüglich der Prognose eines individuellen Patienten zu gewinnen [174].

36.5 Zentrale pontine Myelinolyse

F. Erbguth

Einführung

Bei der zentralen pontinen Myelinolyse (ZPM) kommt es zu einer akuten, vorwiegend fokal-symmetrischen Demyelinisierung im Hirnparenchym, meist im Zusammenhang mit abrupten, primär extrazellulären osmotischen Verschiebungen bei Grunderkrankungen wie Alkoholismus, Mangelernährung, Lebertransplantation oder Verbrennungen. Neben der namensgebenden Lokalisation in den zentralen Anteilen des Brückenfußes treten bei ca. 50 % der Fälle allein oder zusätzlich *extrapontine Demyelinisierungen* (EPM) auf.

Adams et al. beschrieben die ZPM erstmals postmortal 1959 als pathoanatomische Entität bei Alkoholismus und Mangelernährung, ohne allerdings auf eine Kausalität zu Elektrolytstörungen oder osmotischen Schwankungen einzugehen [187]. Da in den Jahren nach der Erstbeschreibung die Diagnose einer ZPM fast ausschließlich post mortem gestellt wurde, galt die Prognose als sehr schlecht. Je häufiger jedoch durch bildgebende Verfahren eine klinische Diagnose der Demyelinisierung *intra vitam* möglich wurde, desto mehr änderte sich auch die prognostische Einschätzung der Erkrankung, welche mittlerweile in einer Vielzahl von Fällen als potenziell reversibel gilt und sogar als asymptomatische Form auftreten kann.

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

Um auch der möglichen extrapontinen Lokalisation und der vorwiegend osmotischen Verursachung Ausdruck zu verleihen, wird mittlerweile statt „ZPM“ oder „EPM“ zunehmend der Begriff des *osmotischen Demyelinisierungssyndroms* [198] verwendet. Die Erkrankung kann bei Hyponatriämien durch langsame Korrektur weitgehend – aber nicht komplett – vermieden werden. Gesicherte Therapiestrategien existieren nicht; einzelne kasuistisch vorgeschlagene Therapiemaßnahmen wie z. B. eine Gabe von TRH, Glucocorticoiden, Immunglobulinen oder die Durchführung einer Plasmaseparation müssen kritisch gesehen werden.

■ Epidemiologie

Die in jedem Lebensalter auftretende ZPM ist insgesamt eine seltene Erkrankung: In einer Serie von 3247 Autopsien bei

nichtselektierten Fällen konnten 15 Fälle (0,5 %) einer ZPM neuropathologisch nachgewiesen werden. In anderen Autopsieserien fanden sich Häufigkeiten zwischen 0,2 % und 6 % – je nach Anteil an Alkoholikern [209]. Prädisponiert sind insbesondere Patienten mit Alkoholabusus, Mangelernährung und nach Lebertransplantation. Postmortale Untersuchungen von Alkoholikern zeigten bei 7 % eine ZPM. Bei bis zu 10 % der Lebertransplantationen tritt eine ZPM/EPM auf. Obwohl die Erkrankung in jedem Lebensalter, also selbst bei Kindern, beschrieben wurde, tritt sie am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf [190], [202].

■ Ätiologie und Pathogenese

Klinisch wurde die Diagnose einer ZPM erstmals 1969 gestellt. In den ersten Übersichtsarbeiten wurden vor allem die bei den Patienten bestehenden schweren, meist intensivmedizinisch behandlungsbedürftigen Erkrankungen als „ursächliche“ Konstellation beschrieben. Bis in die Mitte der 1980er Jahre wurden besonders „Alkoholismus“ und „Elektrolytstörungen“ als Ursachen angeschuldigt [215]. Mittlerweile werden diesbezüglich – auch aufgrund der höheren Diagnoserate der ZPM durch häufigeren Einsatz der MRT – eine Vielzahl von weiteren Krankheitskonstellationen und -konditionen genannt, unter denen sich insbesondere die Lebertransplantation als Risikofaktor herauskristallisierte.

Erkrankungen mit erhöhtem ZPM- und EPM-Risiko

- Alkoholismus (v. a. chronisch), besonders nach Delir
- Elektrolyt-/Osmolaritätsstörungen, insbesondere Hyponatriämien nach Korrektur, Hypernatriämien; auch z. B. nach Hyperemesis gravidarum, Hitzschlag, Dysäquilibriumsyndrom, Diabetes mellitus mit Hyperosmolarität oder Ketoacidose, kombinierte Hypokaliämie
- Infektionen (v. a. bakterielle Pneumonie, Sepsis, Tuberkulose; viral: z. B. Mumps, Hepatitis)
- Maligne Tumoren (v. a. Lunge und Gastrointestinaltrakt)
- ZNS-Erkrankungen (zerebrovaskulär, entzündlich, Hirntumoren z. B. hypothalamisch und pineal, Schädel-Hirn-Trauma)
- Hypophysenchirurgie
- Lebererkrankungen (z. B. Zirrhose, chronische Hepatitis, M. Wilson, Lebertransplantation)
- Malnutrition, Kachexie, Anorexia nervosa
- Autoimmunerkrankungen, Kollagenosen (z. B. Sjögren-Syndrom, Lupus)
- Verbrennungen
- Sonstige: Amyotrophe Lateralsklerose, Koagulopathien, Ornithincarbamoyltransferasedefizit, Pankreatitis (v. a. akut hämorrhagisch-nekrotisierend), Sichelzellanämie (Krise!), Nierenversagen (akut, chronisch)

Der Zusammenhang mit einer vorliegenden Hyponatriämie war zunächst 1962 erkannt worden, wobei mittlerweile nicht die Hyponatriämie als solche, sondern vor allem deren schnelle Korrektur als auslösend anzusehen ist. Mehr als die Hälfte der Fälle sind dieser Ursache zuzuschreiben [188], [197], [203].

Häufigste Ursachen einer Hyponatriämie

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

Auch in entsprechenden Tierversuchen war eine Steigerung der Osmolarität ausschlaggebend für die Entwicklung demyelinisierender Läsionen [200]. Es ist zu vermuten, dass diese Steigerungen zu einer zellulären Dehydratation mit konsekutiver Schädigung der Myelinscheiden und Oligodendrozyten führen. Über einen Schaden der Gefäßendothelien sollen dann „melintoxische Substanzen“ in den Interzellularraum übertreten, was ebenfalls zur Demyelinisierung beitragen kann. Mikroskopisch findet man nichtentzündliche Entmarkungen mit weitgehendem Erhalt der Axone, die allerdings im Verlauf teilweise degenerieren können. Die lokalisorische Akzentuierung wird damit begründet, dass im Bereich des Pons die Oligodendrozyten besonders dicht konzentriert an vaskularisierten Arealen lokalisiert sind, was diese in besonderem Maße vulnerabel für eine Demyelinisierung mache. Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke begünstigt das Auftreten der Demyelinisierungen [208], [210].

Obwohl inflammatorische Schädigungsmechanismen bei der ZPM nicht primär auftreten, gibt es Hinweise auf ihre Bedeutung im späteren Krankheitsprozess. In neueren experimentellen Arbeiten wurde die mögliche Rolle apoptotischer Vorgänge herausgestellt, wobei unklar bleibt, ob diese kausal sind oder unspezifische Epiphänomene der Läsionen darstellen [193]. In einer Obduktionsserie war bei 50 % ein isolierter Befall der Brücke, bei 20 % ein isoliert extrapontiner Befall und bei 30 % eine Kombination nachweisbar [195].

Vielfach wurde gerade bei Alkoholismus auf die pathoanatomische Verwandtschaft mit der Machiafava-Bignami-Krankheit hingewiesen. Auch kann die ZPM kombiniert mit einer Wernicke-Enzephalopathie oder einem „posterioren (reversiblen) Enzephalopathiesyndrom“ (PRES) auftreten. Der zur ZPM führende Schädigungsmechanismus bei Erkrankungen und Konstellationen, die nicht mit

einer Osmolaritätsschwankung assoziiert sind, ist ebenfalls nicht ausreichend geklärt. Bei Lebertransplantationen, der dritthäufigsten Ursache einer ZPM, die dann insbesondere auch bei Kindern gegeben ist, wird ein Zusammenhang mit Komplikationen wie Sepsis, metabolischer, hypoxischer bzw. hepatischer Enzephalopathie und Hyponatriämie vermutet. Einige Studien hatten die Verabreichung von Ciclosporin als Risikofaktor für die Entwicklung einer ZPM identifiziert [196]. Als weitere Erkrankungen gehen vor allem ausgedehnte Verbrennungen oder systemische „capillary leak syndromes“ mit einem ZPM-Risiko einher [206].

■ Symptomatik

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

Klinische Symptome und Befunde bei ZPM und EPM

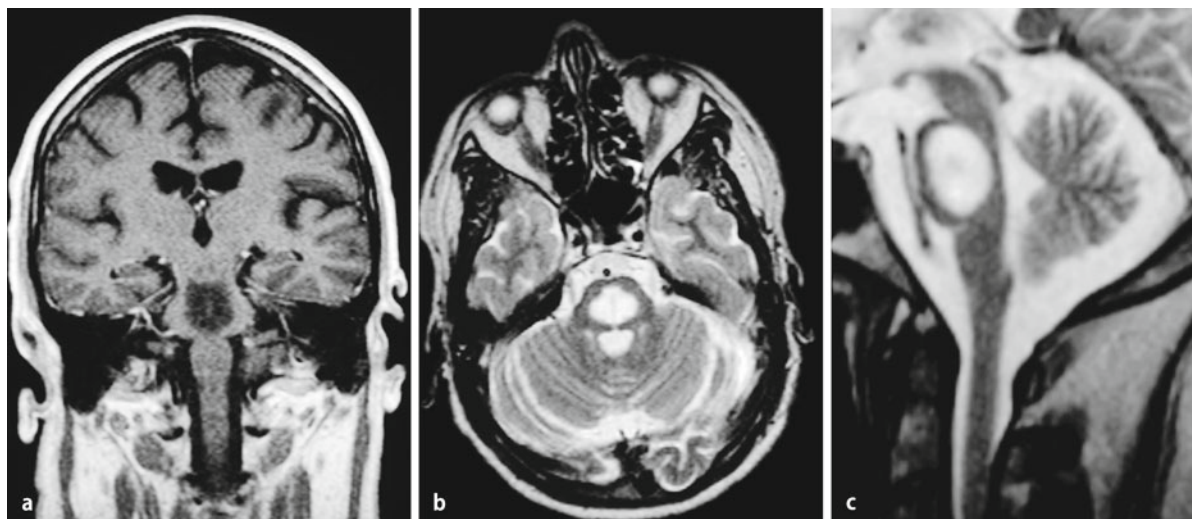
Pontine Lokalisation (ZPM)

Antriebsstörungen, Bewusstseinsstörungen (Delir, Somnolenz bis Koma), Tetraparesen, Ataxie, Veränderungen der Muskeleigenreflexe (anfangs Abschwächung oder -verlust; dann Steigerung), Pyramidenbahnzeichen, Hirnstammfunktionsstörungen wie Dysarthrie und Ophthalmoplegie

Extrapontine Lokalisation (EPM)

Antriebsstörungen, emotionale Störungen, Bewusstseinsstörungen, Ataxie, extrapyramidale Symptome (Hypo- und Akinese, Choreoathetose, Dystonie, Rigor, Tremor), Dysarthrie, Gangstörungen, Katatonie, Mutismus, Myoklonien, Myokymien

Je nach Lokalisation der pontinen Demyelinisierung (■ Abb. 36.10) treten unterschiedliche Grade von Bewusstseinsstörung bis hin zum tiefen Koma, Störungen vor allem der Funktion der okulomotorischen und kaudalen Hirnnerven – mit Okulomotorikstörungen, Dysarthrophonie und Dysphagie –, Pyramidenbahnzeichen mit Hyperreflexie, unterschiedlich ausgeprägte (Tetra)Paresen, aber auch ausschließlich psychiatrische Symptome (Delir, pathologisches Lachen und Weinen, akinetischer Mutismus und Stupor) auf [195]. In schweren Fällen waren „Locked-in-Syndrome“ zu beobachten. Beim Befall extrapontiner Regionen (■ Abb. 36.11) – meist der Stammganglien, des Thalamus oder Zerebellums – fanden sich vor allem extrapyramidale Symptome



■ **Abb. 36.10** ZPM 3 Wochen nach Symptombeginn in T1- und T2-gewichteten MRT-Aufnahmen nach klinisch weitestgehender Remission

wie Rigor, Tremor, Hypo- und Akinese und Dystonie sowie ataktische Störungen [205], [214]. Selten wurden Krampfanfälle beobachtet.

■ Diagnostik

■ Bildgebung

Die diagnostische Methode der ersten Wahl ist die Kernspintomographie (MRT) wegen der gegenüber der Computertomographie (CT) deutlich höheren Sensitivität. Die CT zeigt die symmetrisch angeordneten ovalen pontinen Hypodensitäten meist erst im späteren Zeitverlauf und vor allem bei schweren Erkrankungsfällen. In der MRT erscheinen die meist symmetrischen Demyelinisierungen typischerweise in der T1-Wichtung hypointens und in den T2-gewichteten Aufnahmen hyperintens (■ Abb. 36.10 und ■ Abb. 36.11). In frühen Phasen der Entwicklung einer ZPM/EPM kann die MRT-Bildgebung (noch) unauffällig sein, sodass in Zweifelsfällen mit ungeklärter Symptomatik erst eine Wiederholung der MRT zur korrekten Diagnose führt [191]. Meistens zeigt sich in der DWI initial eine Signalthypointensität im Bereich des basalen Pons als Zeichen der erhöhten Diffusion, die von einem hyperintensen Ring mit Diffusionsstörung umgeben ist („Mexican hat sign“); später können flächige Hyperintensitäten auftreten.

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

In der Entwicklungsphase hinkt die bildliche Darstellung der Läsionen der Ausbildung von Symptomen hinterher, im Akutstadium sind deutliche MRT-Befunde oft mit (noch) relativ geringen neurologischen Auffälligkeiten verbunden (■ Abb. 36.10), und selbst nach Besserung einer ausgeprägten klinischen Symptomatik kann die Rückbildung der MRT-

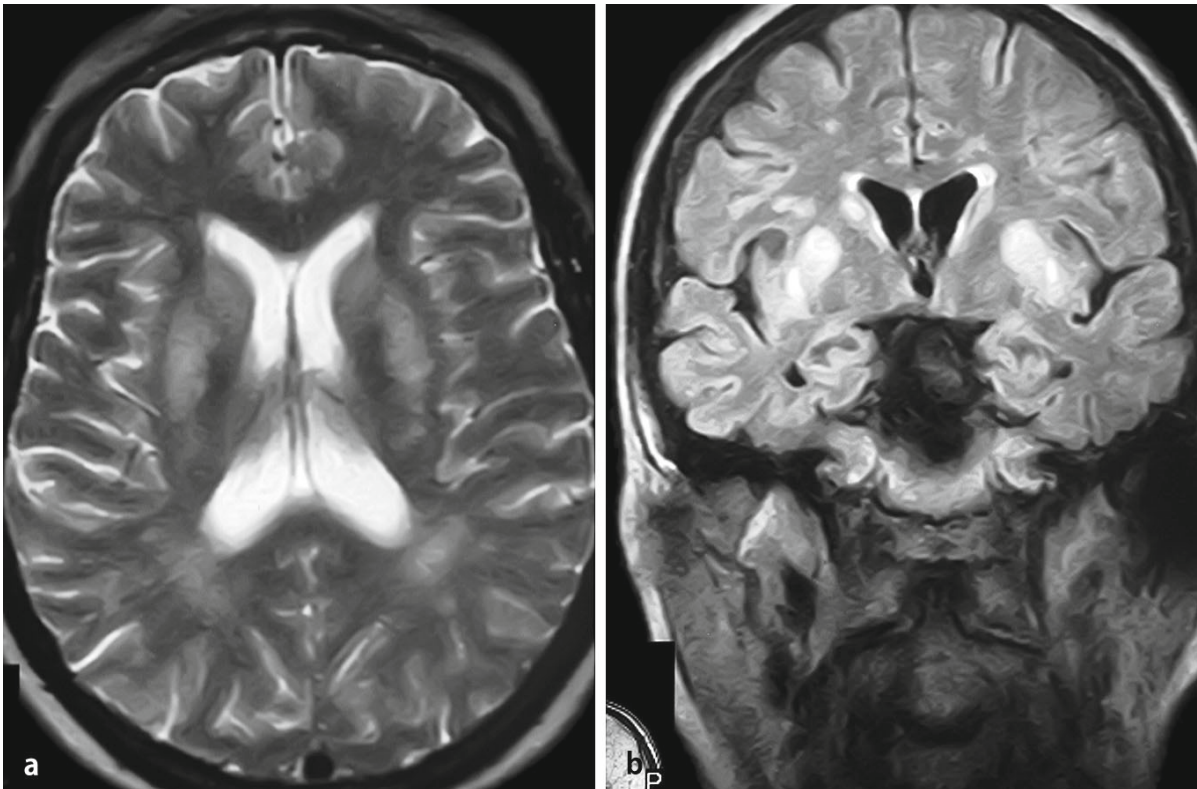
Befunde erst mit längerer Verzögerung eintreten oder gänzlich ausbleiben. Es gibt reversible und irreversible Anteile in der bildlichen Darstellung der ZPM-Läsionen, wobei früh auftretende Befunde als Zeichen eines Ödems eher reversibel sind als spätere, die offensichtlich irreversiblen Demyelinisierungen entsprechen.

Moderne PET-Untersuchungen mit ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose konnten in frühen Phasen der Entwicklung einer ZPM einen Hypermetabolismus und in späteren Phasen einen Hypometabolismus zeigen. Es kommt häufig zu einem KM-Enhancement (■ Abb. 36.10, [199], [201], [204], [207]).

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

■ Neurophysiologie

Durch Messung akustisch (AEP), somatosensibel (SEP) oder motorisch (MEP) evozierter Potenziale lassen sich passend zur Läsionstopographie Leitungsverzögerungen und Amplitudenminderungen nachweisen. Eine pontine Läsion kann auch mit einer uni- oder bilateral verlängerten R1-Antwort bei der Messung des Orbicularis-oculi-Reflexes nachgewiesen werden. Bei Begleiterkrankungen, z. B. peripheren Neuropathien (etwa bei Alkoholismus oder einer „Critical-illness-Polyneuropathie“), kann die Interpretation der Befunde der SEPs problematisch sein. In jedem Fall sind die Befunde nicht spezifisch für eine ZPM. Die Ergebnisse der Messungen der evozierten Potenziale korrelieren weder mit der maximalen Symptomausprägung noch mit der Prognose; sich bessernde neurophysiologische Befunde signalisieren meistens jedoch auch eine nachfolgende klinische Besserung [207].



■ **Abb. 36.11** MRT-Aufnahmen einer EPM in T2- und Flair-Sequenzen

■ Prävention

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

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

Sollte es im Verlauf der Korrektur zu abrupten deutlich höheren Natriumanstiegen gekommen sein, wird ein erneutes Absenken des Natriumserumspiegels auf die niedrigeren Ausgangswerte empfohlen, um dann erneut eine kontrollierte langsamere Anhebung zu versuchen [210]. Das Natriumdefizit lässt sich ebenso wie die Wirkung einer bestimmten Infu-

sion auf den Natriumserumspiegel mittels folgender Formeln abschätzen.

Kalkulation des Natriumdefizits

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

Dabei gilt:

Geschätztes Gesamtkörperwasser = Körpergewicht × 0,5 [bei Frauen] bzw. × 0,6 [bei Männern]

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

Kalkulation der Steigerung des Serumnatriumspiegels mit 1 l einer vorgegebenen Infusionslösung

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

Rechnung:

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

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

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

■ Therapie

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

Anhand von Kasuistiken sind folgende spezifischen Therapiestrategien vorgeschlagen worden.

1. Verabreichung von Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH): In einigen Fallberichten wurde ein günstiger Verlauf einer TRH-Gabe zugeschrieben, die eingesetzten Dosierungen lagen bei 0,6 mg/24 h i.v. für 6 Wochen. Der myelinprotektive Wirkmechanismus bleibt aber spekulativ [192].
2. Kortikosteroide (alleine oder in Kombination mit Plasmapherese): Kortikosteroide zeigten sich im Tiermodell und Kasuistiken als günstig, wobei klinisch Dosierungen um 375 mg/24 h Methylprednisolon i.v. gegeben wurden [212].
3. Plasmapherese: Bei einigen Patienten war eine Plasmapheresebehandlung von einem günstigen Verlauf begleitet; als Wirkmechanismus wird die Entfernung melintoxischer Substanzen unterstellt [189].
4. Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG): Ebenfalls als immunmodulatorische Behandlungsoption wurde die Verabreichung von Immunglobulinen (0,4 mg/kgKG für 5 Tage) beschrieben [194].

5. Symptomatische Therapien wie Gabe z. B. von Methylphenidat und Dopaminergika: Bei parkinsonoiden Symptomen wurde kasuistisch erfolgreich L-Dopa und bei psychiatrischen Symptomen Methylphenidat eingesetzt.

Vor allem die genannten Therapieansätze einer Plasmapherese und Immunglobulingabe können geradezu exemplarisch für die Problematik von aus Kasuistiken abgeleiteten Therapieempfehlungen bei der ZPM angesehen werden: Bei wenigen Patienten wurden unter den jeweiligen Therapien eine gute Besserung beobachtet, die im Kontrast zum erwarteten schlechten Spontanverlauf als „unerwartet günstig“ empfunden wurde. Legt man jedoch die von Menger u. Jörg [207] eindrucksvoll belegte Rate von etwa 70 % günstiger Verläufe zugrunde (s. unten), so sind günstige Verläufe in Einzelfällen nicht zwingend auf das jeweilig angewandte experimentelle Therapieverfahren zurückzuführen.

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

■ Prognose

Galt die Prognose vor allem in den Jahren der vorwiegend post mortem gestellten Diagnose naturgemäß als schlecht, so zeigte die zunehmende intravitale Diagnosestellung mittels MRT auch die Möglichkeit einer Vielzahl günstiger Verläufe. So fand sich in der Übersichtsarbeit von Menger u. Jörg [207] bei fast 70 % der Betroffenen ein gutartiger Verlauf: Lediglich 2 von 34 Patienten waren verstorben, 11 der 32 Überlebenden (34 %) zeigten ein gutes, 11 (34 %) ein passables und nur 10 (32 %) ein schlechtes Outcome. Bei den letzteren waren vor allem andere Alkoholfolgekrankheiten wie z. B. ein Korsakoff-Syndrom für die erhöhte Morbidität verantwortlich.

36.6 Basalganglienerkrankungen in der Intensivmedizin

J. Klucken, W. Fogel, W. Oertel, J. Winkler

Einführung

Basalganglienerkrankungen können auf zweierlei Arten intensivmedizinisch relevant werden: Zum einen können motorische und nichtmotorische Komplikationen im Krankheitsverlauf selbst zu einer intensivmedizinischen Behandlung führen, zum anderen können unwillkürliche Bewegungsstörungen den Verlauf anderer intensivmedizinischer Erkrankungen komplizieren.

36.6.1 Intensivmedizinische Komplikationen von Basalganglienerkrankungen

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine langsam progrediente, neurodegenerative Erkrankung (siehe auch:

Leitlinie der DGN [216]). Sie kann zu intensivpflichtigen Komplikationen führen [217], [218]. Diese treten entweder im Rahmen der Grunderkrankung oder als Folge der medikamentösen Behandlung auf.

Akute Komplikationen des IPS

Krankheitsbedingte

- Akinetische Krise:
 - Unterdosierung dopaminerger Medikamente
 - Medikamentenentzug
 - Absorptionsstörungen und Resorptionsstörungen (Schluckstörungen, gastrointestinale Infekte, Operationen), Antibiotikabehandlung

Therapiebedingte

- Akinetische Krise (s. oben)
- Malignes L-Dopa-Entzugssyndrom
- Dopaminerge Psychose
- „Off“-Phasen-Dystonie
- Hyperkinetische Krise

Akinetische Krise

■ Symptomatik

Die akinetische Krise entwickelt sich gewöhnlich innerhalb von Tagen oder Wochen, kann aber gelegentlich auch innerhalb von 24 h entstehen. Trotz Medikation kann die akinetische Krise bis zu 14 Tagen persistieren [219]. Die Patienten sind häufig nicht mehr in der Lage, zu stehen oder zu gehen. Manche Patienten sind vollständig immobilisiert. Die Sprache ist hypophon und unverständlich. Die Extremitäten und der Rumpf sind rigide. Zudem kann ein kontinuierlicher asymmetrischer Ruhetremor vorliegen. Aufgrund der reduzierten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme besteht die Gefahr der Dehydrierung. Gehäuft kommt es zum Auftreten von Harnwegsinfekten, Pneumonien, tiefen Beinvenenthrombosen und Dekubitalulzera. Eine Hyperthermie kann – wie bei einem malignen neuroleptischen Syndrom – ebenfalls nachweisbar sein. Phasen verminderter Beweglichkeit gehen oft mit einer Zunahme der bei dem IPS gehäuft auftretenden autonomen Störungen, beispielsweise einer vermehrten Schweißneigung, Tachykardie, schnell wechselnden Blutdruckverhältnissen und Tachypnoe einher („Off“-Dysautonomie; [220], [221]).

■ Diagnostik

Es sollte eine Infektabklärung insbesondere der Harn- und Atemwege sowie des gastrointestinalen Traktes erfolgen, und auch andere Auslöser – wie z. B. ein Ileus – sollten ausgeschlossen werden.

■ Therapie

Primär muss auf eine ausreichende Hydrierung mit kontrollierter Flüssigkeitszufuhr und – wenn notwendig – entsprechende Infekttherapie durchgeführt werden.

Falls die akinetische Krise Folge eines L-Dopa-Entzugs ist, sollte bei leichter bis mittelschwerer Ausprägung die L-Dopa-Behandlung wieder aufgenommen werden (oral oder per Magensonde: als Präparat zur Herstellung einer Magensonden-gängigen Suspension ist Madopar® LT Mittel der Wahl). Zu Beginn wird hierbei eine geringere Dosis als zuvor verabreicht und diese innerhalb von 1–2 Tagen auf die vorherige Dosis gesteigert. Falls die akinetische Krise die Folge einer Unterdosierung von L-Dopa ist, sollte die Dosierung täglich um 100 mg gesteigert werden, bis ein ausreichender klinischer Effekt sichtbar wird.

Bei Schluckschwierigkeiten oder gestörter gastrointestinaler Resorption (z. B. infolge einer Operation) kann Amantadinhemisulfat bei akinetischen Krisen einer leichten bis mittelschweren Ausprägung angewendet werden [222]. Die tägliche Dosis beträgt maximal 600 mg Amantadinhemisulfat/24 h i. v., d. h. 1–3 Infusionen mit jeweils 200 mg/500 ml unter Beachtung der Nierenfunktion und EKG-Kontrolle (QT-Zeit).

Wahrscheinlich wirkt Amantadin über einen NMDA-Rezeptor-antagonisierenden Effekt. Zusätzlich wird eine dopaminergische Komponente diskutiert. Bei einer Magenentleerungsstörung kann L-Dopa in Form von Duodopa® über eine duodenale Sonde appliziert werden [223]. Es ist unklar, ob diese Applikationsart der oben genannten Behandlung mit L-Dopa-Suspension per Magensonde überlegen ist. Entsprechende Studiendaten liegen hierzu nicht vor.

Als hochwirksame Alternative bietet sich Apomorphin entweder in Form einer subkutanen Bolusinjektion oder einer subkutanen Dauerinfusion an [224]. Die Dosierung der Bolusinjektion beträgt 2–5 mg, gelegentlich sind jedoch 8–10 mg erforderlich. Apomorphin wirkt normalerweise innerhalb von 10–15 min und hat eine Wirkdauer von bis zu 120 min. Für eine Dauerinfusion werden initial 1–2 mg/h subkutan infundiert. Diese Infusionsrate kann, falls notwendig, alle 12 h um (0,5–)1–2 mg/h erhöht werden, bis eine ausreichende Wirkung beobachtet wird. Mögliche Nebenwirkungen bestehen in Übelkeit, Erbrechen, orthostatischer Hypotonie, Bradykardie und Psychosen [225]. Die gleichzeitige Gabe von Domperidon-Suspension verhindert zum Teil das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Falls die Patienten bereits seit mehreren Jahren dopaminerge Medikamente einnehmen, ist die Gabe von Domperidon in der Regel nicht erforderlich. Domperidon sollte alle 6–8 h in einer Dosierung von 10–20 mg eingenommen werden (maximal 80 mg/24 h). Die erste Einnahme sollte dabei einige Stunden, d. h. wenn möglich 6–12 h oder länger, vor der ersten Apomorphingabe erfolgen. Alternativ können oral 60 mg Domperidon 30–60 min vor der ersten Apomorphininjektion gegeben werden.

Eine zusätzliche parenterale Alternative eröffnet die transkutane Applikation des non-ergolinen Dopaminagonisten Rotigotin (Neupro®). Einzelfallberichte deuten auf eine effektive Therapie der akinetischen Krise hin [226].

Management der akinetischen Krise

1. Allgemeinmaßnahmen
 - Regulation des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts und Kaloriensubstitution
 - Infektprophylaxe (Pneumonie, Urogenitaltrakt)
 - Thromboseprophylaxe
 - Apomorphininfusionen (► Übersicht s. oben)
2. Intensivmedizinische Betreuung
3. Sicherstellung einer ausreichenden Dopaminsubstitution bzw. Anti-Parkinson-Therapie
 - **Enteral:**
 - Orale Gabe von L-Dopa (z. B. 4×100 mg/ 24 h; Steigerung um 100 mg/ 24 h, falls notwendig)
 - L-Dopa Suspension per Magensonde (Dosierung wie oben)
 - Intraduodenale Infusion (Duodopa®)
 - Ggf. orale non-ergoline Dopaminagonisten, z. B. Pramipexol, Ropinirol, Piribedil
 - **Parenteral:**
 - Amantadininfusionen (z. B. 1- bis 3-mal 200 mg in 500 ml/24 h; ggf. ausreichend bei leichter bis mittelschwerer Ausprägung und in Kombination mit oralem L-Dopa)
 - Subkutane Apomorphininfusionen (Vorbehandlung mit 3×20 mg Domperidon/24 h; Infusionsrate 2 mg/h über 12–24 h; Steigerung um 1–2 mg/h alle 12 h möglich)
 - Rotigotin-Pflaster transkutan (4–16 mg/24 h)

Malignes L-Dopa-Entzugssyndrom

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

■ Symptomatik

Patienten mit einem malignen L-Dopa-Entzugssyndrom zeigen eine Verschlechterung der Bewegungsstörung innerhalb von 48 h nach dem Wechsel in der Medikation. Das klinische Bild kann dem einer akinetischen Krise oder eines malignen neuroleptischen Syndroms ähneln [227], [228]. Bei der Untersuchung findet sich zumeist eine Tachykardie, ein Hypertonus, eine Tachypnoe sowie eine ausgeprägte Hyperthermie und Veränderung der Bewusstseinslage. Hierbei stehen oft ein Verwirrtheitssyndrom, Halluzinationen oder eine Somnolenz im Vordergrund. Laborchemisch wird eine deutliche Erhöhung der Serumkreatininkinase sowie Myoglobin im Serum und Urin nachgewiesen.

■ Therapie

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

Die Patienten sollten subkutan mit Apomorphin, transkutan mit Rotigotin oder über eine Magensonde mit L-Dopa-Suspension behandelt werden. Amantadin ist nur schwach wirksam und sollte immer in Kombination mit L-Dopa oder non-ergolinen Dopaminagonisten gegeben werden. Die Patienten sollten dabei die gleiche Dosis an L-Dopa oder Dopaminagonisten einnehmen wie zuvor. Dantrolen ist bei maligner Hyperthermie insbesondere unter Beachtung der Lebertoxizität zugelassen und wurde bei einer deutlichen Erhöhung der Serumkreatininkinase beim malignen L-Dopa-Entzugssyndrom empfohlen [229]. Allerdings liegen zur Wirksamkeit dieser Substanz bei dem malignen L-Dopa-Entzugssyndrom nur Einzelfallbeispiele vor.

Management des malignen L-Dopa-Entzugssyndrom

Zusätzlich zu den in der vorherigen Übersicht aufgeführten Allgemeinmaßnahmen

1. Prophylaktische Gabe von Antibiotika
2. Dopaminsubstitution bzw. Anti-Parkinson-Therapie (► Übersicht s. oben)
 - 200 mg Amantadin/500 ml alle 6 h i.v. bis 3×/d + L-Dopa (z. B. 100–200 mg alle 2–4 h, zugelassene Maximaldosis: 800 mg/d) oder Dopaminagonisten oral/transkutan
 - Apomorphininfusionen (► Übersicht s. oben)
3. Ganzkörperkühlung, wenn Temperatur >40 °C
4. Gabe von Dantrolen (umstritten; falls Serumkreatininkinase deutlich erhöht initial 2,5 mg/kgKG, dann 5–10 mg/kgKG i.v. über 24 h; alternativ 4–5 Bolusinjektionen/24 h)

Dopaminerge Psychose

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

■ Symptomatik

Lebhafte (Alp)Träume sind ein häufiges Frühsymptom von Patienten mit einer dopaminergen Psychose. Eine Dosisreduktion führt in der Regel zu einer Besserung dieser „Schlafstörung“. Einige Patienten entwickeln im weiteren Verlauf visuelle Verknüpfungen („Pseudohalluzinationen“), von denen sich die Betroffenen noch distanzieren können. Später kann es dann zum Auftreten visueller Halluzinationen (mit verloraener Einsichtsfähigkeit) sowie von paranoiden Wahnvorstellungen kommen. Die Patienten erscheinen ängstlich, agitiert und desorientiert. Oft sind eine Tachykardie, vermehrtes Schwitzen und gelegentlich eine Hypertonie nachweisbar. Zudem können präexistente L-Dopa-assoziierte Dyskinesien verstärkt werden.

■ Therapie

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

1. Durchführung von **Allgemeinmaßnahmen**: Hierbei muss insbesondere einer ausreichenden Hydrierung, der Thromboseprophylaxe sowie der Behandlung von interkurrierenden Infektionen Beachtung geschenkt werden.
2. Eine **Reduktion der Anti-Parkinson-Medikation** ist von hoher Bedeutung. Die Monotherapie mit L-Dopa soll auf niedrigstmöglichem Niveau fortgeführt werden und hat von allen dopaminergen Substanzen die geringste psychotische Potenz. Daher sollte bei Patienten, die sowohl mit L-Dopa als auch mit Dopaminagonisten behandelt werden, letztere zuerst um zumindest 50 % reduziert oder abgesetzt werden. Bei Kombinationstherapien von L-Dopa mit COMT-Inhibitoren (Entacapon, Tolcapon) sollte der COMT-Inhibitor reduziert werden. Andere Medikamente wie z. B. Anticholinergika (einschließlich der trizyklischen Antidepressiva mit einer anticholinergen Wirkkomponente), MAO-B-Inhibitoren oder NMDA-Antagonisten (Budipin oder Amantadin) sollten ebenfalls vermieden werden. Hierbei kann ein abruptes Absetzen ein Entzugssyndrom auslösen und die Verwirrung verschlechtern.
3. Die Gabe von **Antipsychotika** kann notwendig werden. Clozapin ist ein atypisches Neuroleptikum, das mit der geringsten Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung der motorischen Symptome führt [230], [231]. Es hat eine hohe Affinität zu den D₄-Dopaminrezeptoren, die sich in den Projektionsgebieten des mesokortikolimbischen Systems befinden, aber eine geringere Affinität zu den D₂-Dopaminrezeptoren als die klassischen Neuroleptika. Die Wirksamkeit von Clozapin bei der Behandlung der dopaminergen Psychose ist gut dokumentiert. Die meisten Patienten benötigen nur eine geringe Dosis (6,25–25 mg/24 h). Patienten mit einer schweren Psychose sollten hingegen initial 25–50 mg/24 h (in 2–3 Einzeldosen) und im Verlauf bis maximal 100 mg/24 h einnehmen. Da Clozapin mit dem Auftreten einer Leukopenie oder Agranulozytose (ca. 1 %) assoziiert sein kann, sind für einen Zeitraum von 18 Wochen wöchentliche und anschließende monatliche Kontrollen des Blutbildes notwendig.

Die Kombination von Clozapin und Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam) ist zu vermeiden, da es zu einer ausgeprägten Atemdepression kommen kann.

Neuere Studien konnten für das atypische Neuroleptikum Quetiapin (Seroquel[®]) eine Wirksamkeit bezüglich Psychosen bei Parkinson-Patienten ohne relevante Verschlechterung der motorischen Symptome zeigen [232], [233], [234], [235], [236]. Begonnen wird mit einer Dosis von 12,5 mg/24 h, die bei Bedarf auf 3×25 mg/24 h gesteigert werden kann. Zusätzliche Steigerungen zeigen bei den meisten IPS-Patienten keine weitere antipsychotische Wirksamkeit. Eine Zulassung zur Behandlung der medikamenteninduzierten Psychose besteht allerdings weiterhin nur für Clozapin.

Das atypische Neuroleptikum Olanzapin (Zyprexa[®]; [237]) stellt insofern keine Alternative zu Clozapin dar, da – wie auch bei Zotepin (Nipolept[®]; [238]) oder dem atypischen Neuroleptikum Risperidon (Risperdal[®]) – bei IPS-Patienten eine Verstärkung der akinetisch-rigiden Symptomatik mit Beginn der Therapie oder auch nach mehreren Wochen beobachtet wurde [224], [231].

Die **klassischen hoch- und niederpotenten Neuroleptika** (z. B. Haloperidol, Sulpirid, Melperon) können eine Verschlechterung der motorischen Symptome sowie eine für Tage anhaltend abgeschwächte Wirksamkeit der dopaminergen Medikamente bewirken. Die Gabe dieser Medikamente sollte daher vermieden werden.

Der Serotoninantagonist Ondansetron kann ebenfalls zur Behandlung einer dopaminergen Psychose eingesetzt werden [239]. Da ein positiver Effekt aber nicht immer zu verzeichnen ist oder häufig nach einiger Zeit wieder nachlässt, sollte die Anwendung von Ondansetron nur in Clozapin-resistenten Fällen in Betracht gezogen werden [240].

Management der dopaminergen Psychose

1. Allgemeinmaßnahmen
 - Regulation des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts
 - Thromboseprophylaxe (bei immobilisierten Patienten)
 - Gabe von Breitbandantibiotika (bei febrilen Patienten)
2. Reduktion der Anti-Parkinson-Medikamente
 - Zumindest 50%ige Reduktion bzw. Absetzen der Dopaminagonisten
 - Ausschleichen von NMDA-Antagonisten (Amantadin, Budipin), COMT-Inhibitoren (Entacapon, Tolcapon), MAO-B-Inhibitoren (Selegelin, Rasagalin) und/oder Anticholinergika
 - Reduktion von L-Dopa auf die minimal effektive Dosis
3. Gabe von Antipsychotika
 - Quetiapin (Seroquel[®]) initial 12,5 mg, Steigerung in 12,5-mg-Schritten/24 h; Steigerung über 150 mg/24 h erscheint nur in Einzelfällen effektiv
 - Clozapin: bei leichter Ausprägung initial 12,5 mg abends; in schweren Fällen Steigerung bis auf 100 mg/24 h; wöchentliche Blutbildkontrollen

Hyperkinetische Krisen

Hyperkinesen sind vor allem bei jüngeren Parkinson-Patienten eine relativ häufige Therapiekomplication insbesondere bei langjähriger hochdosierter Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten. Sie treten entweder als „Peak-dose“-Hyperkinesen oder als biphasische Hyperkinesen auf. Nur in seltensten Fällen führen Hyperkinesen, wenn sie mit ausgeprägten vegetativen Symptomen oder Dyspnoe verbunden sind, zu einer intensivmedizinischen Behandlungsbedürftigkeit.

■ Symptomatik

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

■ Therapie

Oberstes Therapiekonzept ist neben allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen die vorsichtige Reduktion der dopaminergen Medikation. Die Gefahr eines L-Dopa-Entzugssyndroms ist bei abgestimmter L-Dopa-Reduktion sehr gering. Der Einsatz traditioneller Neuroleptika ist wegen der Gefahr einer akinetischen Krise obsolet.

Bei rezidivierenden hyperkinetischen Krisen im Sinne von motorischen Fluktuationen beim fortgeschrittenen IPS sind langfristig Therapien mit Amantadin, Einsatz von Clozapin oder invasive Therapieformen möglich.

Multisystematrophie (MSA)

Die klinische Symptomatik der Multisystematrophie beinhaltet neben den Parkinson-Symptomen Rigor, Akinese/Bradykinese regelmäßig auch autonome Störungen wie Orthostase-neigung mit Synkopen, Inkontinenz, Impotenz und Störung der Vasomotorenregulation. Obwohl in den meisten Fällen nur ein geringeres Ansprechen auf dopaminerge Therapie vorliegt, sollte bei Verschlechterung der Symptome ein Therapieversuch mit L-Dopa (bis 1000 mg/24 h) und/oder Amantadin (bis 600 mg/24 h) durchgeführt werden.

Darüber hinaus kommt es häufig zu Stridor infolge Parese der Mm. cricoarytenoides. Akutes respiratorisches Versagen aufgrund dieser Atemwegsobstruktion ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit MSA. Einzige mögliche akuttherapeutische Maßnahme ist hierbei die Tracheotomie, die aufgrund der schlechten Krankheitsprognose aber nur mit äußerster Zurückhaltung indiziert werden sollte.

Notfälle im Rahmen der tiefen Hirnstimulation

In den letzten Jahren werden zunehmend Patienten mit Parkinson-Syndromen, essenziellem Tremor und generalisierter Dystonie mittels tiefer Hirnstimulation (THS) behandelt. Hierdurch können sowohl die Parkinson-Kardinalsymptome als auch phasische und tonische Dystonien hoch effizient behandelt werden. Notfallsituationen können entstehen, wenn die Stimulatoren aufgrund technischer Defekte (z. B. Kabelbruch) oder durch Batterieerschöpfung ausfallen. Hier-

durch kommt es zu einem plötzlichen Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik. Akinetische Krisen bei Parkinson-Patienten sind hierbei relativ selten, da die meisten Patienten neben der THS weiterhin mit dopaminergem Medikation behandelt werden, die eine ausreichende Beweglichkeit aufrecht erhält.

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

36.6.2 Unwillkürliche Bewegungsstörungen im Rahmen anderer intensivpflichtiger Erkrankungen

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

Myoklonien

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

Myoklonien bei intensivpflichtigen Erkrankungen

1. Posthypoxischer Aktions- oder Reflexmyoklonus
2. Metabolische Erkrankungen
 - Hyponatriämie
 - Hypo- oder Hyperglykämie
 - Leber- oder Nierenversagen
3. Intoxikationen
 - Lithium
 - Antikonvulsiva
 - Trizyklische Antidepressiva
 - Antibiotika

4. Infektionskrankheiten
 - Virusenzephalitiden
 - Septische Enzephalopathie
 - Creutzfeld-Jakob-Erkrankung
 - AIDS-Demenz-Komplex
5. ZNS-Trauma
 - Hirnkontusion
 - Elektrotrauma
 - Hitzschlag

Am häufigsten ist der sog. postanoxische Aktionsmyoklonus oder stimulussensitive Myoklonus (Lance-Adams-Syndrom), der im Allgemeinen eine schlechte Prognose nach generalisierter Hypoxie anzeigt [241], auch wenn es vereinzelte Fallberichte mit gutem Verlauf gibt. Der postanoxische Myoklonus spricht auf Therapie mit Valproat (i.v. 600–900 mg als Bolus und 900–1800 mg über 12–24 h), Clonazepam (Rivotril® 1–2 mg als Bolus und 4–8 mg über 24 h) und Piracetam (3–12 g/24 h) an [242].

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

Tremor

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

Der verstärkte physiologische Tremor ist ein häufiges Symptom von Intoxikationen (z. B. Lithium), Entzugssyndromen (z. B. Alkoholentzug) oder einer thyreotoxischen Krise. Selten tritt er auch im Rahmen peripher neurologischer Erkrankungen wie der Intensivpolyneuropathie und dem Guillain-Barré-Syndrom auf [243].

Kinetische Tremores kommen im Rahmen entzündlicher (z. B. Toxoplasmose, Encephalomyelitis disseminata) oder vaskulärer Thalamus-, Mittelhirn-, oder Kleinhirnläsionen vor. Tremor ist meist ein transientes Symptom und sistiert häufig nach Behandlung der Grunderkrankung bzw. Abklingen der Intoxikation. Selten ist eine symptomatische Therapie mit β -Blockern (bei verstärktem physiologischen Tremor und anderen Haltetremorformen) notwendig (Propranolol 30–320 mg/24 h; s. auch Leitlinie Tremor, DGN [244]).

Hyperkinetische Bewegungsstörungen (Chorea, Ballismus)

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

Symptomatische Choreaformen kommen im Rahmen des rheumatischen Fiebers bei Kindern und Jugendlichen (Chorea minor) mit guter Spontanremission, aber erhöhter Rezidivneigung vor. Andere symptomatische Formen sind bei zerebraler Toxoplasmose bei AIDS-Patienten beschrieben [245]. Chorea und Hemiballismus kommen außerdem – wenn auch selten – im Rahmen von Basalganglieninsulten (z. B. Hemiballismus im Rahmen eines Nucleus-subthalamicus-Insults) vor. Hierbei sind die Bewegungsstörungen zumeist spontan reversibel.

Für Hyperkinesien im Rahmen der Chorea Huntington bzw. bei therapierefraktären mittelschweren bis schweren Spätdyskinesien ist Tetrabenazin (Nitoman®) in einer Dosierung von initial 12,5 mg/24 h bis zu 3×25 mg/24 h unter Berücksichtigung von depressiven Symptomen zugelassen. Eine zusätzliche symptomatische Behandlung ist z. B. mit dem Dopaminantagonisten Tiaprid (3×100 mg/24 h bis 3×200 mg/24 h), Benzodiazepinen (Rivotril 1–4 mg/24 h) oder klassischen Neuroleptika (Haloperidol 2–8 mg/24 h, Pimozid 2–16 mg/24 h, Sulpirid 400–800mg/24 h) möglich.

Symptomatisches Parkinson-Syndrom

Ein symptomatisches Parkinson-Syndrom im Rahmen intensivpflichtiger Erkrankungen ist eine Rarität. Es wird ebenfalls im Rahmen von zerebralen Toxoplasmosen bei AIDS-Patienten [245], selten auch als Komplikation einer multifokalen Leukenzephalopathie [246], beschrieben. Auch als Akutkomplikation – infolge von Kohlenmonoxidintoxikationen [247], aber mehr noch als Folge einer pontinen oder extrapontinen Myelinolyse – wurden symptomatische Parkinson-Syndrome beschrieben [248]. Behandelt wird die Grundkrankheit symptomatisch. Es können Amantadin, L-Dopa oder Dopaminagonisten wie beim IPS versucht werden.

Dystonie

Die Dystonie ist eine Bewegungsstörung, die durch unwillkürliche, anhaltende Muskelkontraktionen charakterisiert ist, welche zu abnormen Bewegungen oder Gelenk- und Extremitätenstellungen führen. Symptomatische Dystonieformen kommen als Komplikation bei Behandlung mit Neuroleptika oder verwandten Substanzen (z. B. Metoclopramid) als sog. Frühdyskinesien vor und stellen keine intensivmedizinische Komplikation dar. Diese Form der Dystonie spricht sehr gut auf Gabe von Anticholinergika, z. B. Biperiden (2,5–5 mg langsam i.v. oder i.m.) an. Andere symptomatische Dystonien kommen im Rahmen der zerebralen Toxoplasmose bei AIDS-Patienten [245] sowie bei Basalganglienischämien und -blutungen vor. Bei im Allgemeinen guter Spontanremissions-

rate ist nur selten eine symptomatische Therapie mit Anticholinergika oder Neuroleptika notwendig.

36.7 Neuroendokrinologie

M. Bettendorf

Einführung

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

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

Im Gegensatz dazu ist die Suppression der Hormonausschüttung in der chronischen Phase als neuroendokrine Dysfunktion infolge der kritischen Erkrankung anzusehen, die zu einer Veränderung des Intermediärstoffwechsels mit Hemmung der Lipolyse und Zunahme des Proteinkatabolismus führt [257], [258].

Während die Hormonsubstitution im Rahmen von Endokrinopathien eine etablierte Behandlung darstellt, wird die pharmakologische Applikation von Hormonen bei kritischen Erkrankungen bisher meist als theoretischer und experimenteller Ansatz angesehen. Randomisierte Therapiestudien weisen hingegen einen günstigen Therapieeffekt bei bestimmten Intensivpatienten nach [250], [259].

36.7.1 Hypothalamisch-hypophysäre Hormonachsen

Die Konzentration von Wachstumshormon (WH) im Plasma ist in der akuten Phase der kritischen Erkrankung erhöht (Tab. 36.12). Gleichzeitig sind die WH-abhängigen Faktoren IGF-I (Insulin-like Growth Factor I), dessen Bindungsprotein IGFBP 3 und das Bindungsprotein des Wachstumshormons, das der extrazellulären Domäne des Wachstumshormonrezeptors entspricht, vermindert. Diese Konstellation entspricht der einer erworbenen Wachstumshormonresistenz und ist vergleichbar mit der in einem Hungerzustand. Proinflammatorische Zytokine wie TNF α , IL-1 und IL-6 tragen zu diesen Veränderungen der somatotrophen Achse bei. Im weiteren Verlauf der schweren Erkrankung fällt die Konzentration des Wachstumshormons ab, und es entsteht das Bild eines relativen Wachstumshormonmangels, der bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen. Ein therapeutischer Nutzen von

biosynthetischem Wachstumshormon konnte aber in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden [256].

Im Rahmen primär nicht thyreoidaler schwerer Erkrankungen, nach Operationen und während des Fastens treten Veränderungen der Schilddrüsenfunktion auf, die als „euthyroid sick syndrome“ (ESS) und als „nonthyroidal illness syndrome“ (NTIS) bezeichnet werden. Diesen Syndromen liegen komplexe Störungen der hypothalamisch-hypophysär-thyreoidalen Achse zu Grunde. Außerdem kann die Bindung der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃) an die Transportproteine in der Blutzirkulation beeinträchtigt und die zelluläre Hormonaufnahme herabgesetzt sein. Der periphere Metabolismus der Schilddrüsenhormone, der die für den Organismus so wichtige Konversion des T₄ in das stoffwechselaktivere T₃ sicherstellt, ist erheblich beeinträchtigt.

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

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

Therapeutische Konsequenzen werden klinisch sehr unterschiedlich beurteilt und nicht einheitlich gehandhabt. Das ESS wird als protektiver Mechanismus des Organismus interpretiert, um dem Katabolismus in der kritischen Phase einer Erkrankung entgegenzuwirken. Im Gegensatz dazu wird das NTIS als hypothyreote Störung verstanden, die den Krankheitsverlauf beeinträchtigt und die durch die Substitution mit T₃ günstig beeinflusst werden kann [250], [251].

Die akute Stressreaktion ist auch durch eine Stimulation der hypothalamisch- (kortikotropes Releasinghormon, CRH)-hypophysär- (adrenokortikotropes Hormon, ACTH)-adrenergen Achse gekennzeichnet. Die Sekretion des Glucocorticoids Cortisol ist nach einer Operation, einem Trauma oder in der Sepsis gesteigert. Gleichzeitig führt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zu einer vermehrten Bildung des Mineralcorticoids Aldosteron. Die Ausschüttung von ACTH und Cortisol nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu. Die Höhe der Cortisolspiegel kann als Prognoseparameter herangezogen werden. Im weiteren Verlauf fällt die Konzentration von ACTH ab, während die Erhöhung der Cortisolausschüttung persistiert. Trotz anhaltender Aktivie-

zung des Plasmareninsystems entwickelt sich ein paradoxer Abfall des Aldosterons.

➤ **Das Muster der adrenalen Steroidhormonsynthese in der chronischen Phase der kritischen Erkrankung entspricht einer Bevorzugung der Glucocorticoidsynthese zuungunsten der Synthese von Mineralcorticoiden und Androgenen.**

Allerdings kann dieser Kompensationsmechanismus bei Patienten, die länger als 14 Tage auf der Intensivstation behandelt werden, versagen und zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz führen. Dies ist dann mit einem schlechten Ausgang assoziiert. Die Behandlung mit Hydrocortison in der chronischen Phase kritischer Erkrankungen wird häufig bei kreislaufinstabilen Patienten durchgeführt, obwohl genaue Kriterien für die Diagnosestellung fehlen und nur vereinzelt Studien vorliegen, die dieses Vorgehen als evidenzbasierte Therapie stützen [257], [258].

36.7.2 Wasserhaushalt und Hyponatriämie

Die Hyponatriämie tritt häufig bei Patienten mit akuten zerebralen Erkrankungen auf, insbesondere nach neurochirurgischen Eingriffen in der Hypothalamus-Hypophysenregion. Die Differenzialdiagnose der Hyponatriämie umfasst die inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), das zerebrale Salzverlustsyndrom (CSW), die (Über)Behandlung eines transienten oder permanenten Diabetes insipidus (DI) und die exzessive Flüssigkeitszufuhr im Rahmen einer Infusionstherapie oder bei Patienten mit gestörtem Durstgefühl. Die Störungen können einzeln, kombiniert und zeitlich aufeinander folgend auftreten (■ Abb. 36.12; [252]).

Diabetes insipidus

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

Der ADH-Mangel bedingt eine Polyurie ($>3\text{--}5\text{ ml/kgKG/h}$ oder $2\text{ l/m}^2/\text{Tag}$) mit exzessivem renalem Wasserverlust, der unkorrigiert zu einer hypernatriämischen Hypovolämie mit hoher Osmolarität im Plasma und inadäquat niedriger Osmolarität im Urin führt (Verhältnis Urin- zu Plasmaosmolarität $<1,5$). Ein gleichzeitig bestehender ACTH-Mangel kann die Polyurie im Rahmen des DI maskieren, da Cortisol für die freie Wasserausscheidung erforderlich ist. So manifestiert sich der DI unter Umständen erst nach dem Absetzen einer Dexamethasontherapie. Die Diagnose, insbesondere partieller Formen des DI, ist häufig nur durch einen standardisierten Durstversuch mit Bestimmung der Osmolarität im Plasma und Urin und der Natriumkonzentration im Serum, mit Messungen des Körpergewichts sowie der ADH-Konzentration im Plasma möglich. Bei einer gleichzeitig bestehenden Nebennierenrindeninsuffizienz muss die Glucocorticoidsubstitution vorher begonnen werden, um die Diagnose sichern zu können.

tiert sich der DI unter Umständen erst nach dem Absetzen einer Dexamethasontherapie. Die Diagnose, insbesondere partieller Formen des DI, ist häufig nur durch einen standardisierten Durstversuch mit Bestimmung der Osmolarität im Plasma und Urin und der Natriumkonzentration im Serum, mit Messungen des Körpergewichts sowie der ADH-Konzentration im Plasma möglich. Bei einer gleichzeitig bestehenden Nebennierenrindeninsuffizienz muss die Glucocorticoidsubstitution vorher begonnen werden, um die Diagnose sichern zu können.

Schwartz-Bartter-Syndrom (SIADH)

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

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

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

Klinische **Symptome** können zunächst Verwirrung, Kopfschmerzen, Schwäche und Muskelkrämpfe sein, gefolgt von Schwindel, Erbrechen, Krampfanfällen bis hin zum Koma und Tod. Die Schwere der neurologischen Symptomatik hängt von der Geschwindigkeit der Entwicklung der intrazellulären Hypoosmolarität ab, da zunächst die intrazelluläre

■ Tabelle 36.12 Hormonelle Veränderungen in der akuten und in der chronischen Phase kritischer Erkrankungen

Hormone	Akute Phase	Chronische Phase
Somatotrophe Achse		
Wachstumshormon (WH)	↑	↓
WH-Bindungsprotein	↓	↑
Insulin-like Growth Factor (IGF) I	↓	↓↓
IGFBP 1 (Bindungsprotein)	↑↑	↑
IGFBP 2	↑	↑↑
IGFBP 3	↓	↓↓
IGFBP 5	–	↓
IGFBP 6	↑	↑↑
Thyreotrophe Achse		
TSH	↑ = ↓	↓
Thyroxin (T4)	= ↓	↓
Trijodthyronin (T3)	↓	↓↓
Reverse T3 (rT3)	↑	↑ =
Gonadotrophe Achse		
Luteinisierendes Hormon (LH)	↑ =	↓
Testosteron	↓	↓↓
Adrenokortikotrophe Achse		
ACTH	↑	↓
Cortisol	↑↑	↑ = ↓
Laktotrophe Achse		
Prolaktin	↑	↓
↑↑ deutlich erhöht, ↑ erhöht, = unverändert, ↓ erniedrigt, ↓↓ deutlich erniedrigt, – nicht untersucht		

Lösungskonzentration reduziert werden kann und so dem intrazellulären Ödem entgegengewirkt wird.

Zerebraler Salzverlust (CSW)

Der zerebrale Salzverlust ist durch eine Hyponatriämie und einen extrazellulären Volumenmangel infolge einer gesteigerten Natriumausscheidung im Urin mit konsekutiver Polyurie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung, ZNS-Infektionen, Hirntumoren, Schädel-Hirn-Traumata und nach neurochirurgischen Eingriffen insbesondere im Hypophysen-Hypothalamus-Bereich gekennzeichnet.

In der Regel beginnt der zerebrale Salzverlust innerhalb von 10 Tagen nach einem zerebralen Insult. Die zugrundelie-

■ Tabelle 36.13 Biochemische und klinische Befunde zur Differenzierung von CSW und SIADH

Parameter	CSW	SIADH
Extrazelluläres Volumen	↓	↑
Urinvolumen	↑	↓
Körpergewicht	↓	= ↑
Hämatokrit	↑	=
Plasmaalbumin	↑	=
Harnstoff/Kreatinin	↑	↓
Kreatininclearance	= ↓	= ↑
Kalium	= ↑	=
Harnsäure	= ↓	↓
Plasmarenin	= ↑	↓
↑ erhöht, = unverändert, ↓ erniedrigt		

genden Mechanismen sind bisher wenig verstanden. Sowohl die Unterbrechung neuraler Afferenzen in der Niere (Renin-system) als auch natriuretische Faktoren, wie das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das „brain natriuretic peptide“ (BNP), sind an dessen Entwicklung beteiligt. Bei Patienten mit subarachnoidaler Blutung konnten erhöhte Konzentrationen von BNP nachgewiesen werden. Die vermehrte Ausschüttung der natriuretischen Peptide kann als Schutzmechanismus angesehen werden, um den intrakraniellen Druck zu senken.

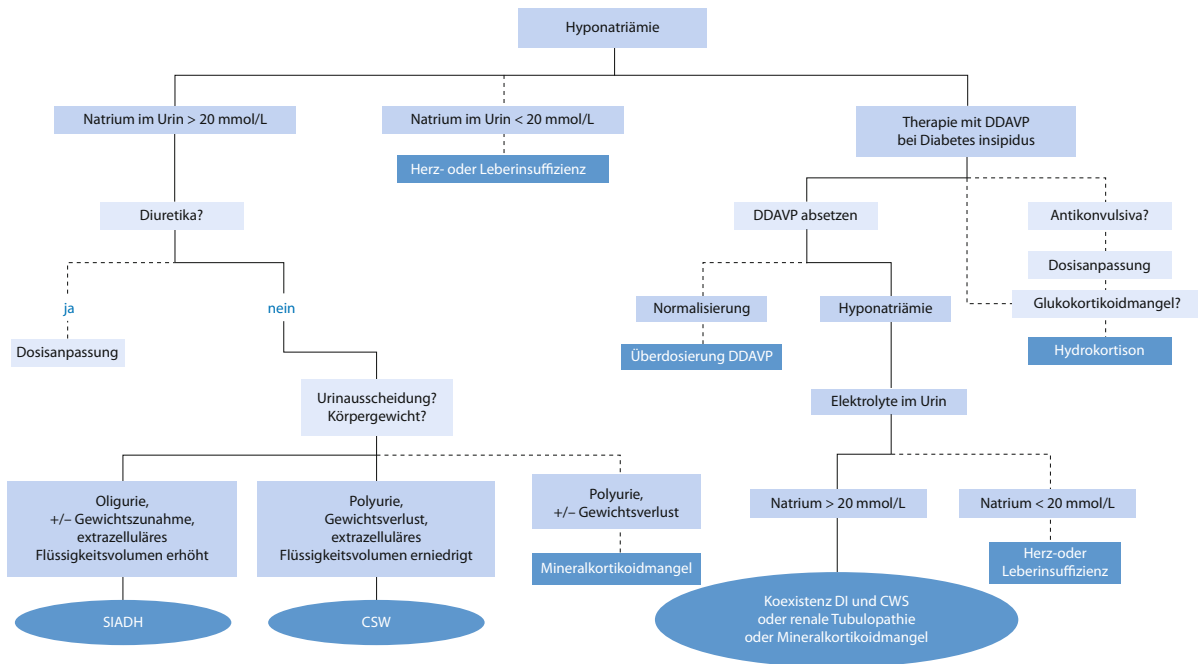
Im Rahmen des CSW ist die Plasmaosmolarität erniedrigt und die Urinosmolarität inadäquat hoch (Verhältnis Urin zu Plasma >1), der Natriumgehalt im Serum ist vermindert und die Ausscheidung von Natrium im Urin erhöht (>20 mmol/l), Hämatokrit- und Harnstoffwerte sind normal bis erhöht. Die Plasmareninaktivität ist in der Regel erhöht, kann aber auch normal oder erniedrigt sein. Die Salz- und Wasserverluste führen zu einer Abnahme des Körpergewichts [253].

■ Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der Hyponatriämie bei Intensivpatienten ist oft schwierig, da die Laborbefunde sich bei den unterschiedlichen Ätiologien ähneln können und Überschneidungen der assoziierten kraniellen Erkrankungen existieren (■ Abb. 36.12). Identische zerebrale Insulte können sowohl das SIADH als auch das CSW verursachen.

➤ **Das wesentliche Differenzierungsmerkmal ist das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, welches im Rahmen des SIADH vermehrt ist, während es beim CSW vermindert ist (■ Tab. 36.13).**

Die weitere Abgrenzung gelingt durch die Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr, durch die Messung des Körpergewichts, die Bestimmung von Harnstoff, Renin und der Kreatininclearance.



■ **Abb. 36.12** Differenzialdiagnose der Hyponatriämie bei Intensivpatienten

arence. Keiner dieser Parameter ist jedoch pathognomonisch für die jeweilige Störung.

Beim SIADH ist im Gegensatz zum CSW die Kreatininclearance normal bis erhöht, Harnstoff- und Harnsäuregehalt im Plasma sind vermindert, das Urinvolumen normal oder vermindert, das Körpergewicht unverändert oder erhöht. Die Dehydratation im Rahmen des CSW imponiert klinisch durch trockene Schleimhäute und eine Gewichtsreduktion, die Hämokonzentration mit einem Anstieg von Hämatokrit, Albumin und Bicarbonat im Serum.

Auch müssen andere Ursachen der Hyponatriämie und der hypoosmolaren Hypovolämie wie die renale Tubulopathie (z. B. Chemotherapie bei Hirntumoren), extrarenale Salzverluste, der Mineralcorticoidmangel, eine Herz- oder Leberinsuffizienz und die Behandlung mit Diuretika in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit eingeschlossen werden. Gelingt bei der Hyponatriämie – insbesondere bei Verschlechterung der Klinik ohne sichere klinische Zeichen der Hypovolämie – mit Hilfe dieser Parameter keine Abgrenzung, muss das intravasale Blutvolumen mittels ZVD-Messungen oder Radioisotopenverdünnung bestimmt werden, um eine Differenzierung zu ermöglichen. Bei einem Diabetes insipidus kann die Hyponatriämie durch eine Überdosierung des DDAVP, durch eine Kombination mit dem CSW, durch einen gleichzeitig bestehenden Glucocorticoidmangel oder durch eine zusätzliche antiepileptische Behandlung verursacht sein. Die Koexistenz von Hyponatriämie und Natriurie beim unbehandelten Diabetes insipidus mit Polyurie weist auf einen gleichzeitig bestehendes CSW hin [249], [255].

■ Therapie

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

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

■ Diabetes insipidus

Da der Verlauf und die Ausprägung des DI nicht vorhersehbar ist, sollte zunächst eine niedrige Dosierung von Desmopressin gewählt und diese nach dem klinischen Bedarf, d. h. entsprechend der Flüssigkeitsbilanz, appliziert werden, um eine Überdosierung und somit eine gefährliche Wasserintoxikation zu vermeiden (z. B. 0,5–1 µg i.v. oder s.c.; Tagesdosis 1–4 µg i.v. oder s.c. in 2–3 Einzelgaben; bei kooperativen Patienten nasale Gabe möglich – etwa 10-fache Dosierung in 1–3 Applikationen/24 h – oder auch orale Gabe – etwa 100-

fache Dosierung). Auch muss die Interaktion mit anderen Medikamenten (Cortisol, Antikonvulsiva) berücksichtigt werden.

Hintergrund für diese Vorgehensweise ist, dass mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr der DI kompensiert werden kann und dass die Überdosierung von Desmopressin gefährlich und lebensbedrohend sein kann. Bei gleichzeitig auftretendem DI und CSW ist es wichtig, zu beachten, dass die vermehrte Natriumausscheidung im Urin zum Flüssigkeitsverlust beiträgt und nicht Ausdruck einer zu niedrigen Dosierung von Desmopressin ist. In dieser Situation ist eine Dosiserhöhung kontraindiziert, da die konsekutive Wasserreabsorption zu einer deutlicheren Ausprägung der Hyponatriämie führen würde.

■ ■ SIADH

Die primäre Behandlung besteht ausschließlich in der deutlichen Flüssigkeitsrestriktion ($\leq 60\%$ des Grundbedarfs). Erst im fortgeschrittenen Stadium mit Verminderung des Körpernatriumgehaltes wird eine Natriumsupplementierung erforderlich. Bei einer sehr ausgeprägten Hyponatriämie können versuchsweise Diuretika zur Steigerung der Flüssigkeitsaufnahme eingesetzt werden. Besteht eine symptomatische Hyponatriämie mit Krampfanfällen oder Koma, wird eine Teilkorrektur mittels Infusion einer hyperosmolarer Natriumlösung ($3\% = 500\text{ mmol/l}$ über 3–4 h) durchgeführt. Der Anstieg des Serumnatriumgehaltes sollte weniger als 12 mmol/l/24 h betragen, da bei schnellerer Korrektur eine pontine Myelinolyse entstehen kann (► Kap. 36.5).

Eine neue Behandlungsform des SIADH stellt die Therapie mit Tolvaptan dar, dem ersten zugelassenen Vertreter einer neuen Stoffklasse, der Vaptane. Die oral verfügbare Substanz wirkt als selektiver Vasopressin-Rezeptorantagonist und ist zur Behandlung von Erwachsenen mit hyper- und euvolämischer Hyponatriämie indiziert. Tolvaptan hemmt die Wirkung von Vasopressin an den Sammelrohren der Nieren, indem es selektiv dessen Bindung an die V_2 -Rezeptoren verhindert und so dessen Wirkung hemmt. Als Folge wird vermehrt elektrolytfreies Wasser ausgeschieden (Aquarese) [254].

■ ■ CSW

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

Fazit

DDAVP, Glucocorticoide und Antikonvulsiva müssen bei der Behandlung aufeinander abgestimmt werden, da diese Medikamente interagieren.

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

Literatur

Zu 36.1

1. Antonini G, Ceschin V, Morino S, Fiorelli M, Gragnani F, Mengarelli A, Iori AP, Arcese W (1998) Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: A prospective study. *Neurology* 50:1441–1445
2. Appignani BA, Bhadelia RA, Blacklow SC, Wang AK, Roland SF, Freeman RB Jr. (1996) Neuroimaging findings in patients on immunosuppressive therapy: experience with tacrolimus toxicity. *Am J Roentgenol* 166:683–688
3. Ardizzone G, Arrigo A, Schellino MM, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, Andruetto P, Panio A, Ballaris MA, Lavezzo B, Salizzoni M, Cerutti E (2006) Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc* 38:789–792
4. Barba P, Pinana J, Valcarcel D, Querol L, Martino R, Sureda A, Briones J, Delgado J, Brunet S, Sierra J (2009) Early and Late Neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1439–1446
5. Black K and Baden L (2007) Fungal Infections of the CNS: Treatment Strategies for the Immunocompromised Patient. *CNS Drugs* 21:293–318
6. Beresford TP (2001) Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. *Liver Transpl* 7: S36–45
7. Blanco R, De Girolami U, Jenkins RL, Khettry U (1995) Neuropathology of liver transplantation. *Clin Neuropathol* 14:109–117
8. Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, Neto JZ, Loddio G, Pasquini R, de Medeiros CR (2000) Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant* 25:301–307
9. Coplin WM, Cochran MS, Levine SR, Crawford SW (2001) Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain* 124:1043–1051
10. de Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ (2000) Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:36–40

11. Faraci M, Lanino E, Dini G, Fondelli MP, Morreale G, Dallorso S, Manzitti C, Calevo MG, Gaggero R, Castagnola E, Haupt R (2002) Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology* 59:1895–1904
12. Ferrari U, Empl M, Kim KS, Sostak P, Forderreuther S, Straube A (2005) Calcineurin inhibitor-induced headache: clinical characteristics and possible mechanisms. *Headache* 45:211–214
13. Fishman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338:1741–1751
14. Forgacs B, Merhav HJ, Lappin J, Miele L (2005). Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation. *Transplant Proc* 37:1912–1914
15. Furlan AJ, Sila CA, Chimowitz MI, Jones SC (1992) Neurologic complications related to cardiac surgery. *Neurol Clin* 10:145–166
16. Gallardo D, Ferrá C, Berlanga JJ, Banda ED, Ponce C, Salar A, Alonso E, Espannol I, Riu C, Granena A (1996) Neurologic complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 18:1135–1139
17. Goldstein LS, Haug MT, Perl J, Perl MK, Maurer JR, Arroliga AC, Mehta AC, Kirby T, Higgins B, Stillwell PC (1998) Central nervous system complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 17:185–191
18. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E, Tolosa E, Rozman C (1996) Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology* 46:1004–1009
19. Guarino M, Benito-Leon J, Decruyenaere J, Schmutzhard E, Weissenborn K, Stracciari A; EFNS (2006) EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation. *Eur J Neurol* 13:2–9
20. Hou J, Major E (2005) Management of infections by the human polyomavirus JC: past, present and future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 3:629–640
21. Ide K, Ohdan H, Tahara H, Ishiyama K, Shishida M, Irei T, Ohira M, Tashiro H, Itamoto T, Asahara T (2007) Possible therapeutic effect of lipid supplementation on neurological complications in liver transplant recipients. *Transpl Int* 20:632–635
22. Klein M, Pfister HW, Leib SL, Koedel U (2009) Therapy of community acquired acute bacterial meningitis: the clock is running. *Expert Opin Pharmacother* 10:2609–2623
23. Maggioni F, Mantovan MC, Rigotti P, Cadrobbi R, Mainardi F, Mampreso E, Ermani M, Cortelazzo S, Zanchin G (2009) Headache in kidney transplantation. *J Headache Pain*. 10:455–460
24. Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V, Wahl J, Panning M, Baumgarte S, Müller T, Pfeifferle S, Ebel H, Schmidt J, Tenner-Racz K, Racz P, Schmid M, Strüber M, Wolters B, Gotthardt D, Bitz F, Frisch L, Pfeiffer N, Fickenscher H, Sauer P, Rupprecht CE, Roggendorf M, Haverich A, Galle P, Hoyer J, Drosten C (2010) Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis* 50:1112–1119
25. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA (2007) Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 67:1567–1601
26. Mateen FJ, Dierkhising RA, Rabinstein AA, van de Beek D, Wijidicks EF (2010) Neurological complications following adult lung transplantation. *Am J Transplant* 10:908–914
27. Munoz P, Valerio M, Palomo J, Fernandez Yanez J, Fernandez-Cruz A, Guinea J, Bouza E (2010) Infectious and Non-Infectious Neurologic complications in heart transplant recipients. *Medicine* 89:166–173
28. Müller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nusser J, Abendroth A, Illner WD, Land W (1993) Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 42:1482–1486
29. Niedobitek G, Mutimer DJ, Williams A, Whitehead L, Wilson P, Rooney N, Young LS, Hubscher SG (1997) Epstein-Barr virus infection and malignant lymphomas in liver transplant recipients. *Int J Cancer* 73:514–520
30. Nymann T, Hathaway DK, Bertorini TE, Shokouh Amiri MH, Gaber AO (1998) Studies of the impact of pancreas-kidney and kidney transplantation on peripheral nerve conduction in diabetic patients. *Transplant Proc* 30:323–324
31. Pace MT, Slovis TL, Kelly JK, Abella SD (1995) Cyclosporin A toxicity: MRI appearance of the brain. *Pediatr Radiol* 25:180–183
32. Padovan CS, Yousry TA, Schleuning M, Holler E, Kolb HJ, Straube A (1998) Neurological and neurologic complications in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Neurol* 43:627–633
33. Parizel PM, Snoeck HW, van den Hauwe L, Boven K, Bosmans JL, Van Goethem JW, Van Marck EA, Cras P, De Schepper AM, De Broe ME (1997) Cerebral complications of murine monoclonal CD3 antibody (OKT3): CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 18:1935–1938
34. Patchell RA (1994) Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol* 36:688–703
35. Perez-Miralles F, Sanchez-Manso JC, Almenar-Bonet L, Sevilla-Mantecon T, Martinez-Dolz L, Vilchez-Padilla JJ (2005) Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. *Transplant Proc* 37:4067–4070
36. Pomeranz S, Naparstek E, Ashkenazi E, Nagler A, Lossos A, Slavin S, Or R (1994) Intracranial haematomas following bone marrow transplantation. *J Neurol* 241:252–256
37. Ponticelli C, Campise MR (2005) Neurological complications in kidney transplant recipients. *J Nephrol* 18:521–528
38. Saner F, Gu Y, Minouchehr S, Ilker K, Fruhauf NR, Paul A, Radtke A, Dammann M, Katsarava Z, Koepfen S, Malagó M, Broelsch CE (2006) Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol* 253:612–617
39. Saner FH, Nadalin S, Radtke A, Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Paul A (2009) Liver transplantation and neurological side effects. *Metab Brain Dis* 24:183–187
40. Senzolo M, Ferronato C, Burra P (2009) Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transplant Int* 22:269–278
41. Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb HJ, Straube A (2003) Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology* 60:842–848
42. Swinnen LJ (1997) Durable remission after aggressive chemotherapy for post-cardiac transplant lymphoproliferation. *Leuk Lymphoma* 28:89–101
43. Tunkel A., Glaser C, Bloch K, Sejvar J, Marra Ch., Roos K, Hartman B, Kaplan S, Scheld M, Whitley R (2008) The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Disease Society of America. *CID* 47:303–327
44. Teive HA, Funke V, Bitencourt MA, de Oliveira MM, Bonfim C, Zanis-Neto J, Medeiros CR, Zétola VF, Werneck LC, Pasquini R (2008) Neurological complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a retrospective study in a HSCT center in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 66(3B):685–690

45. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, Han S, Harrison ME, Stravitz TR, Muñoz S, Brown R, Lee WM, Blei AT (2005) Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 11:1581–1589
46. Vaglio A, Manenti L, Mancini C, Chierici E, Cobelli R, Bacci F, Palmisano A, Buzio C, Bignardi L, Maggiore U (2010) EBV-associated leukoencephalopathy with late onset of central nervous system lymphoma in a kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 10:947–951
47. Walker M and Zunt J (2005) Parasitic Central Nervous System Infections in Immunocompromised Hosts. *CID* 40:1005–1015
48. Wijdsicks EF, Wiesner RH, Dahlike LJ, Krom RA (1994) FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol* 35:498–501
49. Wijdsicks EF, Wiesner RH, Krom RA (1995) Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology* 45:1962–1964
50. Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, Starzl T, Abu Elmagd K (1994) Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve* 17:528–532
51. Zentner J, Buchbender K, Vahlensieck M (1995) Spinal epidural lipomatosis as a complication of prolonged corticosteroid therapy. *J Neurosurg Sci* 39:81–85
52. Zivkovic S, Jumaa M, Barisic N, McCurry K (2009) Neurologic Complications following lung transplantation *J Neurol Sci* 280:90–93
- Zu 36.2**
53. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C (2004) Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systemic review of randomised trials. *BMJ* 328: 1046–1050
54. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K (2002) Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med* 28:293–298
55. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Muray J, Hansen CA (1993) Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 21:98–103
56. Bogdanski R, Blobner M, Hanel F, Kochs E (1999) Die septische Enzephalopathie. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34:123–130
57. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW (1993) The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 33:94–100
58. Bolton CF, Young-GB (1989) Neurological complications in critical ill patients. In: Aminoff MJ (ed) *Neurology and General Medicine*. Churchill Livingstone, New York, pp 713–729
59. Boon P, de Reuck J, Achten E, de Bleecker J (1991) Pancreatic encephalopathy. A case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 93:137–141
60. Brouns R, De Deyn PP (2004) Neurological complications in renal failure: a review.
61. Burn DJ, Bates D (1998) Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:810–821
62. Butterworth RF (2000) Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Op Neurol* 13:721–727
63. Chan C, Fryer J, Herkes G, Prelog K, Harrington T (2003) Fatal brain stem event complicating acute pancreatitis. *J Clin Neurosc* 10:351–358
64. Chen R, Young GB (1996) Metabolic encephalopathies. *Ballieres Clinical Neurology* 5:577–598
65. Eggers V, Schilling A, Kox WJ, Spies C (2003) Septische Enzephalopathie. *Anaesthesist* 52:294–303
66. Ferenci P (2001) Hepatische Enzephalopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 126 (Suppl 1):S76–80
67. Finsterer J (2006) Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 114:217–238
68. Fugate JE, et al. (2010) Posterior reversible encephalopathy syndrome: Associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 85:427–432
69. Garg RK (2001) Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 77:24–28
70. Hamann GF (2001) Bedeutung von Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes in der Neurologischen Intensivmedizin. *Akt Neurol* 28:103–113
71. Hartmann M et al.: Hashimoto-Enzephalopathie. *Nervenarzt*, 2000:71:489–494
72. Hund E (2007) Septische Enzephalopathie. *Dtsch Med Wschr* 132:322–324
73. Kauppinen R (2005) Porphyrias. *Lancet* 365:241–252
74. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner G, Schneider B, Ferenci P, Madl C (2000) Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 31:30–34
75. Kunze K (2002) Metabolic encephalopathies. *J Neurol* 249:1150–1159
76. Lewis M, Howdle PD (2003) The neurology of liver failure. *Q J Med* 96:623–633
77. Müllges W, Stoll G (2002) Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie. *Akt Neurol* 29:431–446
78. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED (2000) Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 28:3019–3024
79. Roth C, Ferbert A (2011) The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol* 11:136–144
80. Schellinger PD, et al. (2003) Hepatische Enzephalopathie. *Nervenarzt* 74:1078–1087
81. Schellinger PD, et al. (2003) Neurologische Komplikationen renaler Erkrankungen. *Akt Neurol* 30:375–381
82. Schwarz S, Schwab S, Fabian CW, Schellinger P, Orberk E, Hund E (1997) Sepsis: unklare Bewußtseinstörung als Initialsymptom. *Klinik und Pathophysiologie der septischen Enzephalopathie*. *Nervenarzt* 68:292–297
83. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J (2006) Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 114:1–7
84. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Engl J Med* 346:549–556
85. Wijdsicks EFM (1995) Neurology of critical illness. *Contemporary Neurological Series* No. 43, Davis, Philadelphia
86. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin W, Wells GA (1992) The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 9:145–152
- Zu 36.3**
87. Baumgärtner GR (1988) Clonidine vs. Chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal: A preliminary report. *Southern Med J* 81:56–60
88. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L (1976) Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr. Scand* 53:333–342
89. Chung TI, Kim JS, Park SK, Kim BS, Ahn KJ, Yang DW (2003) Diffusion weighted MR imaging of acute Wernicke's encephalopathy. *Eur J Radiol* 45:256–258

90. Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S (2004) Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev* CD004033
91. Fauler J, Verner L (1993) The pharmacokinetics of clonidine in high dosage. *Eur J Pharmacol* 45:165–167
92. Galluci M, Bozzao A, Splendiani A, Masciocchi C, Passariello R (1990) Wernicke encephalopathy: MR findings in five patients. *Am J Neuroradiol* 11:887–892
93. Gerke P, Hapke U, Rumpf HJ, John U (1997) Alcohol-related diseases in general hospital patients. *Alcohol Alcohol* 32:179–184
94. Harding A, Halliday G, Caine D, Kril J (2000) Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain* 123:141–154
95. Harper C, Gold J, Rodriguez N, Perdices N (1989) The prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney, Australia: a prospective necropsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:282–285
96. He X, Sullivan EV, Stankovic RK, Harper CG, Pfefferbaum A (2007) Interaction of Thiamine Deficiency and Voluntary Alcohol Consumption Disrupts Rat Corpus Callosum Ultrastructure. *Neuropsychopharmacology* 32:2207–2216
97. Heinz A, Mann K (2001) Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. *Dt Arztebl* 98:2279–2283
98. Hinze-Selche D, Weber, MM, Zimmermann U, Pollmächer T (2000) Die Thiaminbehandlung in der Neurologie und Psychiatrie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 68:113–120
99. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (1999) Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 160:649–655
100. Kavuk I, Agelink MW, Gaertner T, Kastrup O, Doerfler A, Maschke M, Diener HC (2003) Wernicke's encephalopathy: unusual contrast enhancement revealed by magnetic resonance imaging. *Eur J Med Res* 8:492–494
101. Lange-Asschenfeldt C, Müller MJ, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Wetzell H (2003) Symptom-triggered versus standard chlormethiazole treatment of inpatient alcohol withdrawal: clinical implications from a chart analysis. *Eur Addict Res* 9:1–7
102. Littleton J (1998) Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 22:13–24
103. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R (1989) Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxacepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 146:617–621
104. Mann KF (2000) Alkohol: Klinik und Behandlung (Kapitel 19): Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg) Psychiatrie der Gegenwart, 4. Aufl., Bd 6: Erlebens- und Verhaltensstörungen, Abhängigkeit und Suizid. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 511–529
105. Maschke M, Weber J, Bonnet U, Dimitrova A, Bohrenkamper J, Sturm S, Müller BW, Gastpar M, Diener HC, Forsting M, Timmann D (2005) Vermal atrophy of alcoholics correlate with serum thiamine levels but not with dentate iron concentrations as estimated by MRI. *J Neurol* 252:704–711
106. Maschke M, Hansen HC, Müller T, Pfausler B, Tiecks F, Schuchardt V (2008) Alkoholdelir. In: Diener HC (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart
107. Maschke M, Jahn K, Thier P (2011) Alkoholfolgekrankheiten. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, 5. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln (in Druck)
108. Mayo-Smith MF (1997) Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *American Society of Addiction* 25. Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 278:144–151
109. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J; Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. (2004) Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 164:1405–1412
110. Mc Grath SD (1975) A controlled trial of clomethiazole and chlordiazepoxide in the treatment of the acute withdrawal phase of alcoholism. Conference on alcoholism. Longman, London, pp 81–90
111. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP (2005) Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD005063
112. Palmstierna T (2001) A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiatr Serv* 52:820–823
113. Pitkin SR, Savage LM (2001) Aging potentiates the acute and chronic neurological symptoms of pyriethamine-induced thiamine deficiency in the rodent. *Behav Brain Res* 119:167–177
114. Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG (2005) Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD005064
115. Ritola E, Malinen L (1981) A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 64:254–259
116. Rommelspacher H, Schmidt LG, Helmchen H (1991) Pathobiochemistry and Pharmacotherapy of alcohol withdrawal. *Nervenarzt* 62:649–657
117. Sechi G, Serra A (2007) Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 6:442–455
118. Seifert J, Peters E, Jahn K, Metzner C, Ohlmeier M, te Wildt B, Emrich HM, Schneider U (2004) Treatment of alcohol withdrawal: chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance -- a pilot study. *Addict Biol* 9:43–51
119. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Sanft C, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W (1996) Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 24:414–422
120. Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J, Lenzenhuber E, Kox WJ, Sellers EM (2003) Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 29:2230–2238
121. Sullivan EV, Pfefferbaum A (2001) Magnetic resonance relaxometry reveals central pontine abnormalities in clinically asymptomatic alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 25:1206–1212
122. Sullivan JT, Sykora K, Schneidman J, Naranjo CA, Sellers EM (1989) Assessment of alcohol withdrawal: The revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWAAr). *Br J Addict* 84:1353–1357
123. Surges R, Beck S, Niesen WD, Weiller C, Rijntjes M (2007) Sudden bilateral blindness in Wernicke's encephalopathy: Case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 260:261–264
124. Thomson AD, Marshall EJ (2006) The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol Alcohol* 41:159–167

125. Tong GM, Rude RK (2005) Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 20:3–17
126. Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Linnoila VM, Coyle JT (1998) Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 155:726–732
127. Wetterling T, Kanitz R-D, Besters B, Fischer D, Zerfass B, John U, Spranger H, Driessen M (1997) A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol* 32:753–760
- Zu 36.4**
128. Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, Hastings J, Johnston L, Kaye DM (2002) Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation* 105:1031–1033
129. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213:220–222
130. Atkinson PPA, Atkinson JLD (1996) Spinal shock. *Mayo Clin Proc* 71:384–389
131. Benarroch EE (1996) Central nervous system disorders. In: Robertson D, Low PA, Polinsky RJ (eds) *Primer on the autonomic nervous system*. Academic Press, San Diego New York Boston London Sydney Tokyo Toronto, pp 226–229
132. Biswas AK, Scott WA, Sommerauer JF, et al. (2000) Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med* 28:3907–12
133. Brignole M, Menozzi C (1997) Methods other than tilt testing for diagnosing neurocardiogenic (neurally mediated) syncope. *Pace* 20:795–800
134. Buchanan N, Cane RD, Wolfson G, DeAndrade M (1979) Autonomic dysfunction in tetanus: the effects of a variety of therapeutic agents, with special reference to morphine. *Intens Care Med* 5:65–68
135. Byer EB, Ashman R, Toth LA (1947) Electrocardiograms with large upright T-waves and long QT-intervals. *Am Heart J* 33:796–806
136. Cechetto DF, Chen SJ (1992) Hypothalamic and cortical sympathetic responses relay in the medulla of the rat. *Am J Physiol* 263:R544–552
137. Cheung RT, Hachinski V (2000) The insula and cerebogenic sudden death. *Arch Neurol* 57:1685–1688
138. Dechan SC, Grant IS (1996) Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary edema. Effect of dobutamine. *Intensive Care Med* 22:672–678
139. Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F (1987) Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 59:596–600
140. Dimant J, Grob D (1977) Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 8:448–455
141. Englert D, Baumgarten FJ von, Gunreben G, Reifschneider G, Hassel W, Przuntek H (1985) Zur Herzschrittmacherindikation bei Polyradikulitis: Ein standardisiertes Verfahren für den Bulbusdruckversuch. In: Gänshirt H, Berlit P, Haack G (Hrsg) *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 280–282
142. Ernst ME, Klepsen ME, Fouts M, Marangus MN (1997) Tetanus: pathophysiology and management. *Ann Pharmacother* 31:1507–1513
143. Flachenecker P, Hartung HP, Reiners K (1997) Power spectrum analysis of heart rate variability in Guillain-Barré syndrome. A longitudinal study. *Brain* 120:1885–1894
144. Flachenecker P, Reiners K (1999) Twenty-four hour heart rate power spectrum for evaluation of autonomic dysfunction in GBS. *J Neurol Sci* 165:144–153
145. Flachenecker P, Müllges W, Wermuth P, Hartung HP, Reiners K (1996) Eyeball pressure testing in the evaluation of serious bradyarrhythmias in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 47:102–108
146. Flachenecker P, Toyka KV, Reimers K (2001) Herzrhythmusstörungen beim Guillain-Barré-Syndrom: Eine Übersicht zur Diagnostik einer seltenen aber potenziell lebensbedrohlichen Komplikation. *Nervenarzt* 72:610–617
147. Goldstein DS (1979) The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 10:253–259
148. Guttmann L, Whitteridge D (1947) Effect of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injury. *Brain* 70:361–404
149. Hachinski VC (1993) The clinical problem of brain and heart. *Stroke* 24:1–2
150. Haji-Michael PG, Vincent JL, Degaute JP, et al. (2000) Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients 28:2578–2583
151. Hamann G, Haass A, Schimirk K (1993) Betablockade in acute aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 121:119–122
152. Hennersdorf MG, Perings C, Niebich V, et al. (2000) Chemoreflex sensitivity in patients with survived sudden cardiac arrest and prior myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophys* 23:457–462
153. Hilz MJ (2002) Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (eds) *Neuromuscular Function and Disease. Basic, clinical and electrodiagnostic aspects*, vol 2. Saunders, Philadelphia, pp 1899–1929
154. Hilz MJ, Devinsky O, Doyle W, Mauerer A, Dutsch M (2002) Decrease of cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain* 125:985–995
155. Hilz MJ, Stemper B, Neundorfer B (2000) Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 68:37–47
156. Jahn K, Dichgans M (2010) Herz-Hirn-Interaktion in der Intensivmedizin. *Dtsch med Wochenschr* 135:2347–2352
157. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE (2000) Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *Br Med J* 320:1502–1504
158. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV (1996) Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 27:2059–2063
159. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM (2010) An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 68:787–796
160. Lichtenfeld P (1970) Autonomic dysfunction in the Guillain-Barré syndrome. *Am J Med* 50:772–780
161. Lown B, Levine SA (1961) The carotid sinus. Clinical value of its stimulation. *Circulation* 23:766–789
162. Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, Obuchi S, Shiba Y, Shimizu S, Izumi T (2002) Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke* 33:1671–1676

163. McDanel LM, Fields JD, Bourdette DN, Bhardwaj A (2010) Immunomodulatory Therapies in Neurological Critical Care. *Neurocrit Care* 12:132–143
164. Mukerji S, Aloka F, Farooq MU, Kassab MY, Abela GS (2009) Cardiovascular complications of the Guillain-Barre syndrome. *Am J Cardiol* 15:1452–1455
165. Ohtsuka T, Hamada M, Kodama K, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K (2000) Neurogenic stunned myocardium. *Circulation* 101:2122–2124
166. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC (1990) Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 47:513–519
167. Papaioannou V, Giannakou M, Maglaveras N, Sofianos E, Gala M (2008) Investigation of heart rate and blood pressure variability, baroreflex sensitivity, and approximate entropy in acute brain injury patients. *J Crit Care* 23:380–386
168. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, Winning A, Clague A, Rickard C (2000) Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 36:1328–1335
169. Pfeiffer G (1999) Dysautonomie bei Guillain-Barré-Syndrom. *Nervenarzt* 70:136–148
170. Robertson D, Low PA, Polinsky RJ (1996) Primer on the autonomic nervous system. Academic press, San Diego New York Boston London Sydney Tokyo Toronto
171. Robinson RF, Nahata MC (2003) Management of botulism. *Ann Pharmacother* 37:127–131
172. Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J (1997) Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 28:1671–1676
173. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B (2001) Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 57:833–838
174. Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U (2001) Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 7:314–322
175. Schuchert A, Behrens G, Meinertz T (1999) Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke. *Pacing Clin Electrophysiol* 22:1082–1084
176. Schuri U, von Cramon D (1982) Electrodermal response patterns in neurological patients with disturbed vigilance. *Behav Brain Res* 4:95–102
177. Sedy J, Zicha J, Kunes J, Jendelova P, Sykova E (2008) Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. *Physiol Res* 57:499–506
178. Singh NK, Ljaiswal AK, Misra S, Srivastava PK (1987) Assessment of autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and its prognostic implications. *Acta Neurol Scand* 75:101–105
179. Tokgozoglu SL, Batur MK, Topuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A (1999) Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 30:1307–1311
180. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P (2008) Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 7:1021–1031
181. Trujillo MH, Castillo A, Espaa J, Manzo A, Zerpa R (1987) Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest* 92:63–65
182. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR (2009) Guillain-Barre syndrome: an update. *J Clin Neurosci* 16:309–323
183. Walczak TS, Leppik LE, D'Amelio M, Ravick J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA (2001) Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 56:519–525
184. Winer JB, Hughes RAC (1988) Identification of patients at risk of arrhythmia in the Guillain-Barré syndrome. *Q J Med* 257:735–739
185. Wray NP, Nicotra MB (1978) Pathogenesis of pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 118:783–786
186. Zochodne DW (1994) Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review. *Muscle & Nerve* 17:1145–1155

Zu 36.5

187. Adams RD, Victor M, Mancall EL (1959) Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 81:154–172
188. Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI (1987) Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study. *N Engl J Med* 317:1190–1195
189. Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jüngling G, Brock H, Köstler G (1999) Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 353:1155
190. Brown WD (2000) Osmotic demyelination disorders: Central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 13:691–697
191. Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM (1990) Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 27:61–66
192. Chemaly R, Halaby G, Mohasseb G, Medlej R, Tamraz J, El-Koussa S (1998) Extrapontine myelinolysis: Treatment with TRH. *Rev Neurol* 154:163–165
193. DeLuca GC, Nagy Z, Esiri MM, Davey P (2002) Evidence for a role for apoptosis in central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol* 103:590–598
194. Finsterer J, Engelmayer E, Trnka E, Stiskal M (2000) Immunoglobulins are effective in pontine myelinolysis. *Clin Neuropharmacol* 23:110–113
195. Gocht A, Colmant HJ (1987) Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 6:262–270
196. Kabeer MH, Filio RS, Milgrom JL, Pescovitz MD, Leapman SP, Lumeng L, Jindal RM (1995) Central pontine myelinolysis following orthotopic liver transplantation: Association with cyclosporine toxicity. *Postgrad Med J* 71:239–241
197. Karp BI, Lauren R (1993) Pontine and extrapontine myelinolysis a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore)* 72:359–373
198. King JD, Rosner MH (2010) Osmotic demyelination Syndrome. *Am J Med* 339:561–567
199. Kleinschmidt-De Masters BK, Anderson CA, Rubinstein D (1997) Asymptomatic pontine lesions found by magnetic resonance imaging: are they central pontine myelinolysis. *J Neurol Sci* 149: 27–35
200. Kleinschmidt-DeMasters BK, Rojiani AM, Filley CM (2006) Central and extrapontine Myelinolysis: Then ... and now. *J Neuropathol Exp Neurol* 65:1–11
201. Kumar SR, Mone AP, Gray LC, Troost BT (2000) Central pontine myelinolysis: Delayed changes on neuroimaging. *J Neuroimaging* 10:169–172
202. Lampl C, Kambiz Y (2002) Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 47:3–10
203. Lauren R, Karp BI (1997) Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 126:57–62
204. Martin PJ, Young CA (1995) Central pontine myelinolysis: clinical and MRI correlates. *Postgrad Med J* 71:430–432

205. Martin RJ (2004) Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (Suppl III):iii22–iii28
206. McKee AC, Winkelmann MD, Banker BQ (1988) Central pontine myelinolysis in severely burned patients: relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 38:1211–1217
207. Menger H, Jörg J (1999) Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (N=44). *J Neurol* 246: 700–705
208. Menger H, Mackowski J, Jörg J, Cramer BM (1998) Pontine und extrapontine Myelinolysen. Frühdiagnostischer und prognostischer Wert von zerebralem CT und MRT. *Nervenarzt* 69: 1083–1090
209. Menger H, Paehge T (2009) Zentrale pontine Myelinolyse. *Fortschr Neurol Psychiat* 77:44–54
210. Norenberg MD (1983) A hypothesis of osmotic endothelial injury: A pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 40:66–69
211. Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, et al. (2001) Reinduction of hyponatraemia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology* 57:1931–1932
212. Rojiani AM, Pirenas JW, Cho ES (1994) Electrolyte induced demyelination in rats. 1. Role of the blood-brain barrier and edema. *Acta Neuropathol* 88:287–292
213. Rojiani AM, Prineas JW, Cho ES (1987) Protective effect of steroids in electrolyte-induced demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 46: 495–504
214. Sadeh M, Goldhammer Y (1993) Extrapontine syndrome responsive to dopaminergic treatment following recovery from central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 33: 48–50
215. Wright DG, Lauren R, Victor M (1979) Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 102:361–385
- Zu 36.6**
216. Oertel WH, Reichmann H (2008) Parkinson-Syndrom: Diagnostik und Therapie. In: Diener HC, Putzki H (Hrsg) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart
217. Oertel W, Fahn S (2003) Parkinsonism. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J (eds) Neurological disorders: course and treatment. Academic Press, San Diego, pp 1021–1079
218. Poewe W, Oertel W (1994) Parkinson's disease. In: Hacke W (ed) *Neuro Critical Care*. Springer, Berlin, pp 883–887
219. Onofrij M, Thomas A (2005) Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology* 64:1162–1169
220. Baratti M, Calzetti S (1984) Fluctuation of arterial blood pressure during end-of-dose akinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:1241–1243
221. Goetz CG, Lutge W, Tanner CM (1986) Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 36:73–75
222. Kornhuber J, Weller M, Riederer P (1993) Glutamate receptor antagonists for neuroleptic malignant syndrome and akinetic hyperthermic parkinsonian crisis. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 6:63–72
223. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM (2001) Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand* 104:343–348
224. Factor SA, Molloy ES, Friedman JH (2002) Risperidone and Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:221–222
225. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, et al. (1989) Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* 1:1084–1085
226. Dafotakis M, Sparing R, Juzek A, et al. (2009) Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. *J Clin Neurosci* 16:335–337
227. Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG (1985) A neuroleptic malignantlike syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA* 254:2792–2795
228. Sechi GP, Tanda F, Mutani R (1984) Fatal hyperpyrexia after withdrawal of levodopa. *Neurology* 34:249–251
229. Yamawaki Y, Ogawa N (1992) Successful treatment of levodopa-induced neuroleptic malignant syndrome (NMS) and disseminated intravascular coagulation (DIC) in a patient with Parkinson's disease. *Intern Med* 31:1298–1302
230. Friedman JH, Lannon MC (1989) Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 39:1219–1221
231. Pollak P (2002) Psychic disorders. *Rev Neurol (Paris)* 158:125–131
232. Brandstadter D, Oertel WH (2002) Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology* 58:160–161
233. Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, et al. (2004) Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19:29–35
234. Mancini F, Tassorelli C, Martignoni E, et al. (2004) Long-term evaluation of the effect of quetiapine on hallucinations, delusions and motor function in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 27:33–37
235. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. (2002) Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 23 (Suppl 2): S89–90
236. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. (2004) Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 27:153–156
237. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, et al. (1996) Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 47:1085–1087
238. Arnold G, Trenkwalder C, Schwarz J, et al. (1994) Zotepine reversibly induces akinesia and rigidity in Parkinson's disease patients with resting tremor or drug-induced psychosis. *Mov Disord* 9:238–240
239. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, et al. (1995) Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Neurology* 45:1305–1308
240. Eichhorn TE, Brunt E, Oertel WH (1996) Ondansetron treatment of L-dopa-induced psychosis. *Neurology* 47:1608–1609
241. Wijdings EF, Parisi JE, Sharbrough FW (1994) Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 35:239–243
242. Obeso JA, Artieda J, Quinn N, et al. (1988) Piracetam in the treatment of different types of myoclonus. *Clin Neuropharmacol* 11:529–536
243. Manyam BV (1997) Uncommon forms of tremor. In: Watts RL, Koller WC (eds) *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, pp 387–403
244. Deuschl G (2008) Tremor. In: Diener HC, Putzki H (Hrsg) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart
245. Nath A, Hobson DE, Russell A (1993) Movement disorders with cerebral toxoplasmosis and AIDS. *Mov Disord* 8:107–112
246. Singer C, Berger JR, Bowen BC, et al. (1993) Akinetic-rigid syndrome in a 13-year-old girl with HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mov Disord* 8:113–116
247. Choi IS (2002) Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 48:30–33
248. Tinker R, Anderson MG, Anand P, et al. (1990) Pontine myelinolysis presenting with acute parkinsonism as a sequel of corrected hyponatraemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:87–88

Zu 36.7

249. Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R (2001) Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child* 85:246–251
250. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE (2000) Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 356(9229):529–534
251. DeGroot LJ (2003) Non-thyroidal illness syndrome« is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Endocrinol Invest* 26:1163–1170
252. Ellison DH, Berl T (2007) Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064–2072
253. Harrigan MR (1996) Cerebral salt wasting syndrome: A review. *Neurosurgery* 38:152–160
254. Nemerovski C, Hutchinson DJ (2010) Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther* 32:1015–1032
255. Palmer BF (2003) Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 14:182–187
256. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ (1999) Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341:785–792
257. Van den Berghe G (2000) Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 143:1–13
258. Van den Berghe G (2002) Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol* 23:370–391
259. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367