

Med Klin Intensivmed Notfmed 2016 · 111:417–424  
 DOI 10.1007/s00063-016-0175-7  
 Eingegangen: 1. Dezember 2015  
 Angenommen: 8. April 2016  
 Online publiziert: 6. Juni 2016  
 © The Author(s) 2016. This article is available  
 at SpringerLink with Open Access

## Redaktion

G. Heinz, Wien  
 A. Valentin, Schwarzach im Pongau



CrossMark

M. Fischer<sup>1</sup> · E. Schmutzhard<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

## Das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom

Das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom (PRES) stellt ein akutes Krankheitsbild dar, das durch multiple neurologische Symptome, charakteristische bildgebende Veränderungen im Sinne eines vasogenen Ödems und, in den überwiegenden Fällen, eine Reversibilität der Beschwerden gekennzeichnet ist [9]. Bei bis zu 40 % der Patienten führen Komplikationen, wie ein Status epilepticus, intrazerebrale Blutungen, ausgedehnte zerebrale Ischämien und intrakranielle Drucksteigerung, zur Notwendigkeit von intensivmedizinischer Überwachung und Therapiemaßnahmen [17, 20].

Das Syndrom wurde in dieser Form erstmals im Jahr 1996 durch Hinchey et al. unter dem Begriff des reversiblen Leukenzephalopathiesyndroms beschrieben [13]. Seither wurden zahlreiche Fallberichte, -serien und Beobachtungsstudien publiziert. Prospektive systematische Untersuchungen, die Grundlage für Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der Erkrankung bilden könnten, liegen bis dato nicht vor.

Bei der Interpretation epidemiologischer Daten ist zu berücksichtigen, dass Angaben zur Inzidenz überwiegend aus retrospektiven Observationsstudien stammen und die Erkrankung nach wie vor unzureichend diagnostiziert wird. Das Auftreten eines PRES wurde in allen Lebensdekaden mit einem Peak im jungen bis mittleren Erwachsenenalter beschrieben und kann sowohl bei Kleinkindern als auch im hohen Senium auftreten [8, 30]. Ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts ist dokumen-

tiert, was durch ätiologische Aspekte zu erklären ist [8].

### Pathophysiologie

Zu den pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung eines PRES führen, liegen unterschiedliche Erklärungsmodelle vor, wobei insbesondere 2 Ansätze favorisiert werden (▣ Abb. 1; [9, 10, 18]).

Aufgrund des häufigen Vorkommens eines PRES vor dem Hintergrund hypertensiver Entgleisungen geht eine Hypothese davon aus, dass es durch einen akuten Blutdruckanstieg zu einer Störung der zerebrovaskulären Autoregulation kommt [9]. Die daraus resultierende zerebrale Hyperperfusion führt durch eine Schädigung des Kapillarbetts zu einem Vascular-Leak-Syndrom mit nachfolgendem vasogenem Ödem [1]. Darüber hinaus wird postuliert, dass der erhöhte zerebrale Perfusionsdruck zu einer zusätzlichen Schädigung der Blut-Hirnschranke und Extravasation von Plasma und Makromolekülen durch Tight-junction-Proteine führt.

### » Bei PRES wird ein Überschreiten der oberen zerebralen Autoregulationsgrenze vermutet

Die zerebrovaskuläre Autoregulation bezeichnet die Fähigkeit zerebraler Arterien und Arteriolen, den zerebralen Blutfluss unabhängig von systemischen Blutdruckschwankungen konstant zu halten

[19]. Somit kommt es bei einem Blutdruckabfall zu einer Vasodilatation; im Gegenzug führt ein Anstieg des systemischen Blutdrucks zu einer Vasokonstriktion zerebraler Blutgefäße. Diese Reaktion wird überwiegend durch das Endothel sichergestellt, das durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen, wie Stickoxid, Thromboxan A<sub>2</sub> oder Endothelin, den Gefäßtonus reguliert [9]. Die Grenzen des zerebralen Perfusionsdrucks, innerhalb derer ein konstanter zerebraler Blutfluss durch eine erhaltene Autoregulation sichergestellt werden kann, liegen zwischen 50 und 150 mmHg [26]. Dabei sind inter- und intraindividuelle Schwankungen, abhängig von Komorbidität, aktuellen Blutdruckfluktuationen und Sympathikusaktivität, möglich. Sinkt der zerebrale Perfusionsdruck auf Werte unterhalb der Autoregulationsgrenze, resultiert eine Hypoperfusion mit drohender zerebraler Ischämie. Bei einer Überschreitung der Obergrenze der Autoregulation wurde im Tierexperiment eine passive Vasodilatation zerebraler Arteriolen beobachtet, die mit einem Kapillarleck einhergeht und zu einem vasogenen Ödem führt [16, 21].

Aufgrund der Koinzidenz neurologischer Symptome und erhöhter Blutdruckwerte bei etwa 2 Drittel aller PRES-Patienten galt die Theorie der zerebralen Hyperperfusion lange Zeit als das am meisten favorisierte Erklärungsmodell [7]. Dabei nimmt man an, dass ein PRES v. a. auf dem Boden von raschem Blutdruckanstieg, hoher Blutdruckvariabilität oder intermittierender Blutdruckspitzen entsteht.

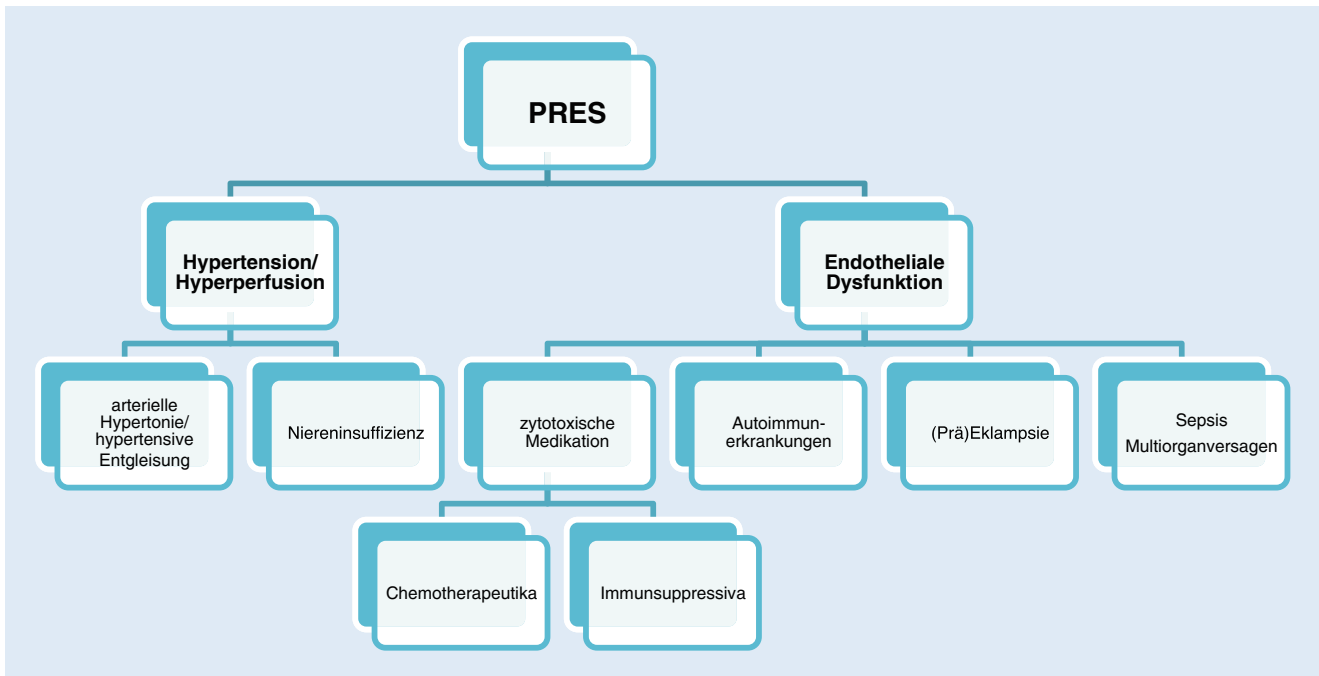


Abb. 1 ▲ Ätiopathogenese des posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES)

Die Prädisposition der hinteren Zirkulation wird darauf zurückgeführt, dass eine geringere Dichte sympathischer Innervation im Bereich des posterioren Stromgebiets nachweisbar ist. Während die vordere Zirkulation durch das Ganglion cervicale superius versorgt wird, erhält das vertebrobasilare Stromgebiet wenig sympathische Innervation, die vor einer Hyperperfusion durch ausgedehnte Vasodilatation schützen kann.

Mehrere Aspekte widersprechen allerdings der Theorie von einer arteriellen Hypertonie mit nachfolgender zerebraler Hyperperfusion als alleinige Ursache der Erkrankung [22]. Bei etwa einem Drittel aller Patienten werden keine oder nur leicht erhöhte Blutdruckwerte im Rahmen eines PRES festgestellt [8]. Auch bei Vorliegen hypertensiver Episoden erreichen diese Werte häufig nicht die Obergrenze der zerebralen Autoregulation, die eine zerebrale Hyperperfusion vermuten lassen würde [1].

Da ein PRES sehr häufig im Kontext „toxischer“ systemischer Einflüsse (u. a. Einnahme von zytostatischer, -toxischer oder immunmodulierender Therapie, Präeklampsie, Sepsis) entsteht, wird in einer weiteren Theorie eine endotheliale Dysfunktion als primärer kausaler Faktor postuliert [9, 22]. Hierbei sollen

zirkulierende endogene oder exogene Toxine, wie Chemotherapeutika, immunmodulierende Medikamente, bakterielle Toxine oder Chemokine, zu einer Endothelschädigung mit nachfolgendem Ödem führen [1, 22]. Die Aktivierung der endothelialen Oberfläche führt zur Ausschüttung immunogener und vasoaktiver Substanzen und verstärkt die pathologischen Prozesse. Insbesondere sollen vasokonstringierende Mediatoren aus Endothelzellen die Entstehung eines zerebralen Vasospasmus propagieren [9]. Diese „toxische“ Hypothese geht von einem sekundären Blutdruckanstieg als Folge der primär auftretenden Endothelschädigung aus.

Ursächlich verantwortlich für ein Kapillarleck könnte neben akuter Hypertonie auch ein Überschuss an zirkulierenden Zytokinen sein. Die „immunogene“ Hypothese geht davon aus, dass proinflammatorische Mechanismen die Rekrutierung von Leukozyten induzieren, was wiederum zur Freisetzung von Zytokinen führt. Durch die darauffolgende Aktivierung von Endothelzellen mit Freisetzung vasoaktiver Substanzen kommt es zu einer Erhöhung der vaskulären Permeabilität und somit zur Ödemformation. Adhäsionsmoleküle ermöglichen die Interaktion von Endothelzellen mit zir-

kulierenden Leukozyten und gelten als Marker endothelialer Aktivierung. Die immunogene These wird durch eine sehr hohe Anzahl an PRES-Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Sepsis als auslösendem Faktor unterstützt.

## Ätiologie

Neben einer hypertensiven Genese der Erkrankung, auf die in den pathophysiologischen Überlegungen bereits ausführlich eingegangen wurde, werden zahlreiche weitere auslösende Faktoren mit oder ohne gleichzeitigem Vorliegen von hypertensiven Blutdruckwerten beschrieben. Bisher wurde keine Korrelation zwischen unterschiedlichen ätiologischen Aspekten und dem zeitlichen Auftreten, der Ausprägung der klinischen Symptomatik oder dem Verteilungsmuster bildgebender Veränderungen beobachtet [2, 8].

» Die Erkrankungsinzidenz beträgt 0,4–6 % nach Organ- und 5–8 % nach Knochenmarkstransplantation

Zahlreiche Publikationen liegen zu zytotoxischer oder -statischer Therapie (v. a. Immunsuppressiva nach Organ-, Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation sowie Chemotherapeutika zur Behandlung einer onkologischen Grunderkrankung) vor [23]. Die Inzidenz der Erkrankung wird mit 0,4–6 % nach Organtransplantation und 5–8 % nach Knochenmarkstransplantation angegeben [4, 29]. Das häufigere Auftreten nach Knochenmarkstransplantation wird mit der erforderlichen präinterventionellen Konditionierung erklärt. Durch die Elimination von Gewebe des Empfängers wird eine zusätzliche Schädigung endothelialer Strukturen induziert. Dazu kommt, dass nach Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation häufig eine höhere Dosierung immunsuppressiver Medikation vorgenommen wird.

Ob die Entstehung eines PRES von der Dosis auslösender Substanzen abhängt, ist unklar. Einerseits korrelieren die Serumspiegel überwiegend nicht mit klinischen und bildgebenden PRES-assoziierten Veränderungen oder dem Verlauf der Erkrankung [11, 29]. Die Entstehung eines PRES wurde auch Monate nach Einnahme zytotoxischer Substanzen oder bei Serumspiegeln im therapeutischen Bereich beschrieben [29]. Andererseits wird die Assoziation einer Dosisabhängigkeit dadurch erhärtet, dass das Absetzen oder die Reduktion der Medikation häufig mit einer Besserung der Symptome und der bildgebenden Läsionen einhergeht [29].

Der genaue Mechanismus, der zur Entwicklung eines PRES durch die Einnahme bestimmter Medikamente führt, ist nach wie vor nicht geklärt. Zu den am häufigsten genannten pharmakologischen Substanzen zählen die Kalzineurininhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin A [28]. Deren Neurotoxizität ist hinlänglich bekannt und wird möglicherweise zusätzlich durch vasoaktive Mediatoren wie Endothelin, die Verstärkung einer Hypomagnesiämie und Hypertonie [29], vermittelt. Hammerstrom et al. beschrieben einen mittleren Blutdruckanstieg um 35 % unter der Einnahme von Tacrolimus [11]. Ein weiterer Mechanismus, der die Suszeptibilität für neurotoxische Effekte erhöhen könnte, ist ein Polymorphismus im MDR-1-Gen

Med Klin Intensivmed Notfmed 2016 · 111:417–424 DOI 10.1007/s00063-016-0175-7  
© The Author(s) 2016. This article is available at SpringerLink with Open Access

M. Fischer · E. Schmutzhard

## Das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom

### Zusammenfassung

Das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom (PRES) stellt ein akut verlaufendes Krankheitsbild dar, das durch eine unspezifische klinische Symptomatik, wie Kopfschmerzen, Sehstörung, Bewusstseinsstörung oder epileptische Anfälle, sowie charakteristische bildgebende Veränderungen im Sinne eines vasogenen Ödems gekennzeichnet ist. Unterschiedliche Pathomechanismen, die zur Ödembildung führen, werden diskutiert. Da ein PRES bei etwa 2 Drittel aller Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten assoziiert ist, wird vermutet, dass es im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung zur Überschreitung der oberen Autoregulationsgrenze, nachfolgender zerebraler Hyperperfusion und einem Vascular-Leak-Syndrom kommt. Darüber hinaus wird das Auftreten eines PRES auf eine endotheliale Dysfunktion mit Freisetzung von Vasokonstriktoren und Schädigung von interzellulären Adhäsionsmolekülen durch endo- und exogene Noxen, wie Immunsuppressiva, Chemotherapeutika, Präeklampsie, Sepsis oder Autoimmuner-

krankungen, zurückgeführt. Diagnostisch wegweisend ist die Konstellation aus klinischer Symptomatik, bildgebendem Nachweis eines vasogenen Ödems, das meist bilateral und parieto-okzipital betont lokalisiert ist, und eine überwiegende Reversibilität der Veränderungen. Die Therapie der Erkrankung ist symptomorientiert, eine spezifische Behandlung steht derzeit nicht zur Verfügung. Häufig führt eine konsequente antihypertensive Therapie und, wenn möglich, eine Elimination der auslösenden Noxe zu einer Rückbildung der klinischen und bildgebenden Veränderungen. Aufgrund möglicher Komplikationen, wie dem Auftreten eines Status epilepticus, zerebraler Vasokonstriktion, Ischämie oder intrazerebraler Blutung, ist bei etwa 40 % aller Patienten eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich.

### Schlüsselwörter

Hypertensive Enzephalopathie · Präeklampsie · Chemotherapie · Autoimmunerkrankung · Bildgebung

## Posterior reversible encephalopathy syndrome

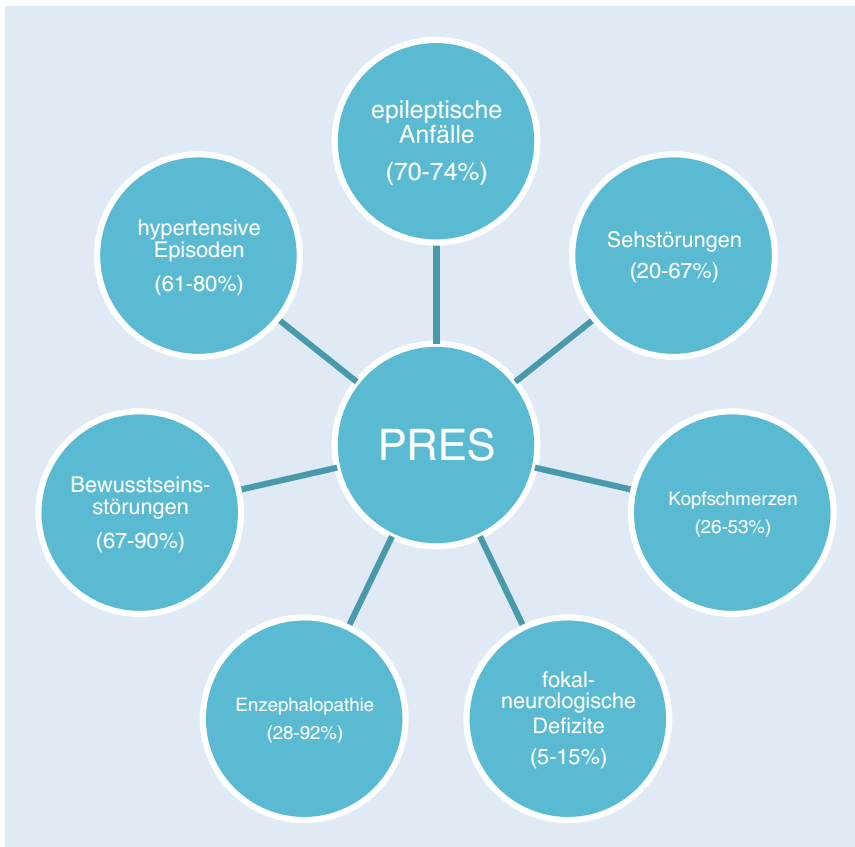
### Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome refers to a neurological disorder characterized by headache, disorders of consciousness, visual disturbances, epileptic seizures, and subcortical vasogenic edema. About two thirds of patients develop neurological symptoms, which are associated with blood pressure fluctuations. One hypothesis is that hypertensive episodes cause autoregulatory failure, and values above the upper limit of cerebral autoregulation result in a breakthrough followed by hyperperfusion and blood–brain barrier dysfunction. In another hypothesis, endothelial dysfunction triggered by numerous factors including preeclampsia, immunosuppressive agents, chemotherapeutics, sepsis, or autoimmune disorders is thought to be the key pathomechanism. Endo- or exogenic toxic agents including pharmacological substances, cytokines, or bacterial toxins are supposed to trigger endothelial activation and dysfunction resulting in the release of vasoconstrictors, pro-inflammatory mediators, and vascular

leakage. Diagnosis is usually based on clinical and neuroimaging findings that frequently show a bilateral, symmetric, and parieto-occipital pattern. However, the diagnosis can often only be confirmed during the course of disease after excluding important differential diagnoses. Currently, there is no specific treatment available. Lowering of arterial blood pressure and eliminating the underlying cause usually leads to an improvement of clinical and neuroradiological findings. Admission to a critical care unit is required in about 40 % of patients due to complicating conditions including status epilepticus, cerebral vasoconstriction, ischemia, or intracerebral hemorrhage. Prognosis is favorable; in the majority of patients neurological deficits and imaging findings resolve completely.

### Keywords

Hypertensive encephalopathy · Preeclampsia · Chemotherapy · Autoimmune diseases · Imaging



**Abb. 2** ▲ Häufige klinische Charakteristika des posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES). (Daten aus [5, 8, 9, 13])

wodurch ein Übertritt der Substanz in das zentrale Nervensystem ermöglicht wird [31]. Zudem können Tacrolimus und Angiogenesehemmer, wie Bevacizumab, Sunitinib oder Sorafenib, die die Wirkung von endothelialen Wachstumsfaktoren inhibieren, zu einer Verstärkung der vaskulären Permeabilität und somit der Ödembildung beitragen [9].

### » Die Kalzineurinhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin A sind häufig involviert

Unterschiedlichste Autoimmunerkrankungen wurden im Zusammenhang mit einem PRES beschrieben [8, 28]. Unklar ist hierbei, ob das PRES v. a. auf dem Boden einer durch die Dauermedikation oder durch immunologische Reaktionen getriggerten endothelialen Schädigung oder primär durch hypertensive Mechanismen entsteht [18].

Weitere mit PRES assoziierte Erkrankungen stellen die Niereninsuffizienz und die (Prä-)Eklampsie dar [9, 27]. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird bei bis zu 55 % aller Patienten beschrieben [9]. Ob es sich in diesem Zusammenhang um eine primär hypertensive Genese des PRES handelt, wird kontrovers diskutiert.

### Klinischer Befund

Neben akuten Blutdruckveränderungen ist das PRES durch unspezifische neurologische Symptome unterschiedlicher Ausprägung gekennzeichnet. Dabei ist eine akute oder subakute Entwicklung im Zeitraum von wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen charakteristisch [9, 28]. Sehr selten wird eine kontinuierliche Progression der Symptomatik über mehrere Wochen beobachtet.

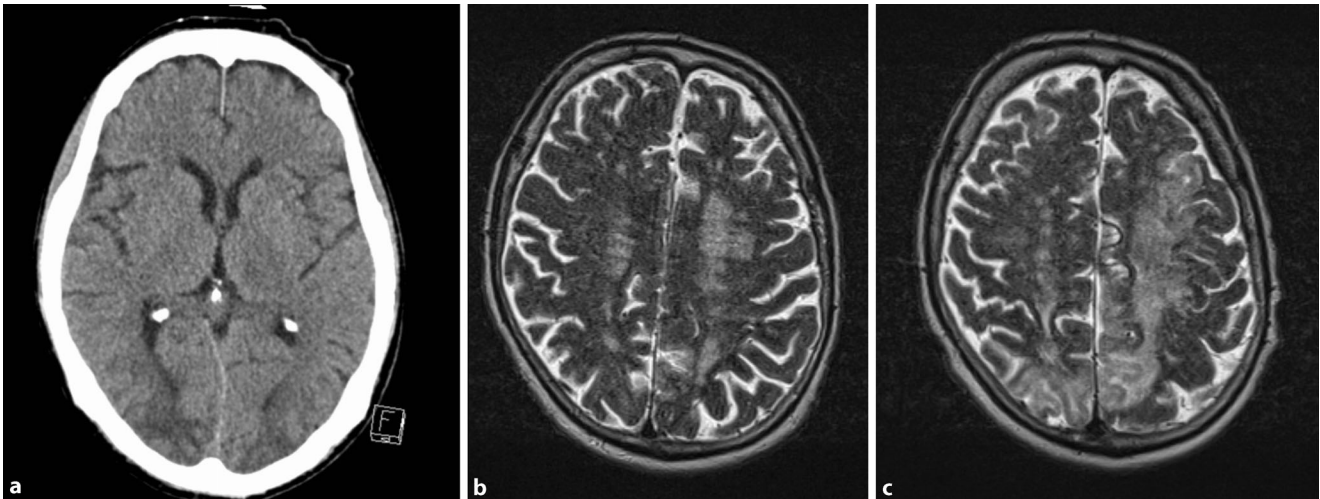
Enzephalopathische Veränderungen können unterschiedliche Ausmaße annehmen und von geringgradigen kog-

nitiven Störungen bis hin zu einem stuporösen Zustandsbild reichen [2]. Epileptische Anfälle weisen 60–75 % der Patienten auf, wobei generalisierte tonisch-klonische ebenso beschrieben werden wie fokale Anfälle [8, 9]. Eine seltenere ernst zu nehmende Komplikation stellt der Status epilepticus dar, dessen Inzidenz mit etwa 3–13 % angegeben wird [17, 20]. Aufgrund der bevorzugten okzipitalen Beteiligung zählen Sehstörungen im Sinne von Gesichtsfeldausfällen, Hemianopsie bis hin zu kortikaler Blindheit oder visuellen Halluzinationen zu den häufigsten Symptomen, die ebenfalls bei etwa 2 Drittel aller Patienten beschrieben werden [13]. Neben unspezifischen Beschwerden, wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, können qualitative und quantitative Bewusstseinsstörungen unterschiedlichen Schweregrads auftreten [8, 13, 20]. In geringerem Ausmaß sind fokal-neurologische Defizite mit einer Häufigkeit von 5–15 % in Abhängigkeit von der Lokalisation der strukturellen Veränderungen festzustellen [5, 9, 28]. Sehr selten wurden myelopathische Symptome im Rahmen einer spinalen Beteiligung beobachtet [6]. Eine Übersicht über die häufigsten klinischen Symptome des PRES ist in **Abb. 2** dargestellt.

### Diagnose

Zur Diagnosesicherung des PRES ist derzeit kein diagnostischer Goldstandard verfügbar. Aufgrund der vielfältigen und unspezifischen klinischen Symptome müssen eine Reihe von Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Hierzu ist meist eine bildgebende Abklärung erforderlich, sodass das PRES in vielen Fällen eine Ausschlussdiagnose darstellt. In Zusammenschau mit der Anamnese, möglichen Triggerfaktoren und der klinischen Befundkonstellation ist die zerebrale Bildgebung allerdings in vielen Fällen auch wegweisend für die Diagnosestellung eines PRES.

### » Die zerebrale Bildgebung ist in vielen Fällen wegweisend für die Diagnosestellung



**Abb. 3** ▲ Posterores reversibles Enzephalopathiesyndrom. Kraniale Computertomographie: bilaterale annähernd symmetrische okzipital betonte Ödemzonen (a). Kraniale Magnetresonanztomographie: bihemisphärielle T2-hyperintense konfluierende Läsionen von parietookzipital nach frontal reichend (b); Progredienz der Signalsteigerungen innerhalb von 6 Stunden (c)

Zur weiteren diagnostischen Abklärung sollten ein Elektroenzephalogramm (EEG) zum Nachweis eines nichtkonvulsiven Status epilepticus sowie eine Lumbalpunktion zum Ausschluss einer Enzephalitis durchgeführt werden. In der Computertomographie (CT) stellt sich vordergründig das Bild eines vasogenen Ödems dar (▣ **Abb. 3a**; [2]). Deutlich sensitiver zeigt sich die Magnetresonanztomographie (MRT), bei der v. a. in den T2- und Fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR)-Sequenzen hyperintense Läsionen zur Darstellung kommen (▣ **Infobox 1**; [2]). Charakteristisch ist auch hier ein vasogenes Ödem mit bihemisphäriellem, überwiegend parietookzipitalem Verteilungsmuster [18]. Eine asymmetrische Darstellung ist häufig, wobei ein unilaterales Vorkommen des Ödems sehr selten zu beobachten ist [25]. Aufgrund der geringeren Dichte subkortikaler Netzwerke kommt es fast immer zu einer Beteiligung der weißen Substanz, auch kortikale Strukturen können mit involviert sein [2].

Neben dem parietookzipitalen Verteilungsmuster, das bei etwa 70 % der Patienten zu beobachten ist, treten die Läsionen häufig im Bereich der Grenzzonegebiete sowie des Sulcus frontalis superior auf (▣ **Abb. 3b, c**; [3]). Bildgebende Veränderungen wurden auch außerhalb dieser Regionen, z. B. im Hirnstamm, den Basalganglien oder Zerebel-

lum, beschrieben [25]. Vereinzelt wurde über eine Beteiligung spinaler Strukturen berichtet [6]. Unabhängig von der Lokalisation der Läsionen und der Ätiologie der Erkrankung gilt, dass das Ausmaß der bildgebenden Veränderungen nicht mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik korreliert [9].

Diffusionsstörungen kommen seltener zur Darstellung und sind bei Auftreten meist als kleinere Areale inmitten von vasogenen Ödemzonen zu finden. Das Vorkommen großflächiger Diffusionsstörungen ist selten und erschwert die Abgrenzung von einer zerebralen Ischämie. Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) zeigt zumeist erhöhte Apparent-diffusion-coefficient (ADC)-Werte, die das vasogene Ödem widerspiegeln [18]. Während die DWI alleine wenig aussagekräftig ist, gibt der ADC prognostisch wegweisende Informationen: Erhöhte ADC-Werte sprechen für eine Reversibilität der Läsionen, während herabgesetzte ADC-Werte für eine zerebrale Infarzierung und für ein damit einhergehendes ungünstiges Outcome sprechen [18]. Die (meist vorliegende) Reversibilität der bildgebenden Veränderungen spiegelt das temporäre Vorliegen eines Ödems wider.

---

» Der „apparent diffusion coefficient“ gibt prognostisch wegweisende Informationen

---

Kontrastmittelaufnehmende Läsionen werden bei etwa 20 % der Patienten nachgewiesen, wobei keine systematischen Untersuchungen zum Zeitpunkt des Auftretens und im zeitlichen Verlauf der Kontrastmittelaufnahme vorliegen [8, 15]. Vereinzelt wurden Mikroblutungen in der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung beschrieben, deren klinische Relevanz allerdings unklar ist [24]. In Perfusionsuntersuchungen wurde eine erhaltene oder gesteigerte Perfusion der ödematösen Gehirnareale beschrieben, was die Hypothese der initialen Hyperperfusion mit nachfolgender Überschreitung der Autoregulationsgrenzen unterstützt [18].

---

» Vasculopathische Veränderungen zeigen sich in Follow-up-Untersuchungen überwiegend reversibel

---

Diffuse oder fokale Vasokonstriktion, Kaliberschwankungen oder Vasospasmus können in angiographischen Untersuchungen zur Darstellung kommen

### Infobox 1 Bildgebende Charakteristiken des posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms. (Adaptiert nach [18])

- Läsionen parietookzipital im Bereich der weißen Substanz
- Mitbeteiligung frontaler und (inferiorer) temporaler Areale
- Bilaterale, häufig symmetrische Verteilung
- Grenzzonegebiete häufig involviert
- Isolierte Läsionen im Bereich der hinteren Schädelgrube selten
- Kontrastmittelaufnahme möglich
- Mikroblutungen bis hin zu ausgedehnten intrazerebralen Blutungen
- Diffusionswichtung: iso-, hypo- oder hyperintense Läsionen
- Erhöhte Apparent-diffusion-coefficient(ADC)-Werte prognostisch günstig (sprechen für Reversibilität)
- Verminderte ADC-Werte ungünstig, suspekt für zerebrale Ischämie
- Pseudonormale ADC-Werte hinweisend für gemischtes vasogenes/zytotoxisches Ödem
- Hyperintense T2- und Fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR)-Sequenzen

und sind insbesondere im Bereich der hinteren Zirkulation zu beobachten [1]. Auch diese vaskulopathischen Veränderungen zeigen sich in Follow-up-Untersuchungen überwiegend reversibel [1].

Aufgrund der ähnlichen klinischen Symptomatik und der angiographischen Veränderungen zeigt das PRES eine große Nähe zum reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS), das eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen darstellt. Wie das PRES tritt auch das RCVS häufig postpartal oder im Zusammenhang mit der Gabe vasoaktiver Substanzen auf und weist eine ähnliche Lokalisation vasospastischer Veränderungen auf. Darüber hinaus wurden PRES-ähnliche Läsionen auch bei Patienten mit RCVS beschrieben, sodass diskutiert wird, ob ein pathophysiologisches Kontinuum der beiden Syndrome vorliegt.

Die Diagnose eines PRES kann häufig erst im Verlauf verifiziert werden, wenn Follow-up-Untersuchungen eine Regredienz der bildgebenden Veränderungen nachweisen. Das optimale Zeitintervall für eine bildgebende Verlaufskontrolle ist unbekannt. Anzunehmen ist eine Rück-

bildung im Verlauf von wenigen Tagen bis mehreren Wochen.

### Therapie

Mangels kausaler Therapie orientieren sich gegenwärtige therapeutische Ansätze an der klinischen Symptomatik. Generell herrscht Konsensus darüber, dass normotensive Werte anzustreben sind [9, 10, 18]. Allerdings gibt es bisher noch keinen Nachweis aus prospektiven Studien für einen Zusammenhang zwischen der Behandlung hypertensiver Episoden und der Rückbildung neurologischer Symptome. Gleiches gilt für die Wahl der antihypertensiven Therapie; sie orientiert sich an den Leitlinien zur Therapie der hypertensiven Krise bzw. des hypertensiven Notfalls [14]. Ziel sollte die Reduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks um etwa 25 % der Ausgangslage sein, wobei eine hohe Blutdruckvariabilität vermieden werden sollte [7]. Die Indikation zur kontinuierlichen intravenösen Gabe von Antihypertensiva sollte großzügig gestellt werden.

### » Die Indikation zur intravenösen Gabe von Antihypertensiva sollte großzügig gestellt werden

Epileptische Anfälle oder ein Status epilepticus erfordern eine antikonvulsive Therapie, wobei keine Empfehlungen zum Einsatz spezifischer Substanzen oder zur Dauer der Gabe existieren. Bei Rückbildung der neurologischen Symptome und der bildgebenden Veränderungen kann jedoch auch ein Ausschleichen der antikonvulsiven Therapie erfolgen [18].

Grundsätzlich herrscht Konsens, dass das auslösende Agens (falls möglich) eliminiert und die zugrunde liegende Erkrankung bestmöglich therapiert werden sollte [7, 9, 18]. Unklar ist allerdings nach wie vor, ob ein vollständiges Absetzen der potenziell auslösenden Medikation erforderlich oder eine Reduktion der Serumspiegel bis in den therapeutischen Bereich ausreichend ist. Darüber hinaus gibt es keine Empfehlungen über das wei-

tere therapeutische Prozedere nach Abklingen der neurologischen Symptome.

Nach einem rezenten pädiatrischen Fallbericht von tacrolimusinduziertem PRES nach beidseitiger Lungentransplantation ermöglichte die zusätzliche Gabe von Sirolimus die Reduktion der Serumspiegel der Einzelsubstanzen mit klinischem und bildgebendem Erfolg [12].

Zum weiteren Management der immunsupprimierenden Medikation wurden 3 unterschiedliche Regime in einer retrospektiven Analyse von 19 Patienten mit tacrolimusinduziertem PRES nach Stammzelltransplantation verglichen:

- Fortführen von Tacrolimus,
- transientes Absetzen von Tacrolimus und neuerlicher Therapiebeginn nach (im Mittel) 11,8 Tagen und
- Absetzen von Tacrolimus und Wechsel zu einem anderen Immunsuppressivum [11].

In dieser retrospektiven Übersicht zeigte sich allerdings kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen den 3 Gruppen. Das funktionelle Outcome wurde in dieser Studie nicht evaluiert.

Für das Auftreten von PRES im Rahmen von (Prä-)Eklampsie, Autoimmunerkrankungen oder Niereninsuffizienz ist neben der Therapie der Grunderkrankung die konsequente antihypertensive Therapie unverzichtbar [13]. Serummagnesiumspiegel sollten in einen hochnormalen Bereich angehoben werden, um einerseits den (prophylaktischen) antikonvulsiven, andererseits den vasodilatatorischen Effekt zu nutzen [18].

Bei angiographischem Nachweis eines zerebralen Vasospasmus oder einer zerebralen Vasokonstriktion sollte eine antivasospastische Therapie, z. B. die ggf. auch intraarterielle Gabe von Nimodipin, erwogen werden.

### Fazit für die Praxis

- Bei der Kombination von Kopfschmerzen, Sehstörungen, epileptischen Anfällen sowie erhöhten Blutdruckwerten und Vorliegen von entsprechenden Risikofaktoren sollte ein PRES differenzialdiagnostisch in

Erwägung gezogen und eine zerebrale Bildgebung initiiert werden.

- Das PRES stellt eine Ausschlussdiagnose dar, die häufig erst im Verlauf erhärtet werden kann.
- Eine rasche und effiziente Blutdrucksenkung sowie, wenn möglich, eine Elimination der auslösenden Noxe sind essenziell und tragen zur raschen Besserung der klinischen Symptome bei.
- Die Indikation für eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie ist großzügig zu stellen.
- Eine spezifische Therapie der Erkrankung ist derzeit nicht verfügbar, sodass die symptomorientierte Behandlung im Vordergrund steht.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. E. Schmutzhard

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich  
erich.schmutzhard@i-med.ac.at

**Danksagung.** Die Autoren danken der Universitätsklinik für Neuroradiologie, Direktorin Univ.-Prof. Dr. Elke R. Gizewski, für die Bereitstellung der CT- und MRT-Bilder.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Fischer und E. Schmutzhard geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## Literatur

1. Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1043–1049
2. Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1036–1042
3. Bartynski WS, Boardman JF (2007) Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1320–1327
4. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF et al (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:924–930
5. Burnett MM, Hess CP, Roberts JP et al (2010) Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. *Clin Neurol Neurosurg* 112:886–891
6. Havenon A de, Joos Z, Longenecker L et al (2014) Posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement. *Neurology* 83:2002–2006
7. Feske S (2011) Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol* 31:202–215
8. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ et al (2010) Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 85:427–432
9. Fugate JE, Rabinstein AA (2015) Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 14:914–925
10. Granata G, Greco A, Iannella G et al (2015) Posterior reversible encephalopathy syndrome – Insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 14:830–836
11. Hammerstrom AE, Howell J, Gulbis A et al (2013) Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 88:301–305
12. Hayes D, Adler B, Turner TL, Mansour HM (2014) Alternative tacrolimus and sirolimus regimen associated with rapid resolution of posterior reversible encephalopathy syndrome after lung transplantation. *Pediatr Neurol* 50:272–275
13. Hinchey J, Chaves C, Appignani B et al (1996) A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334:494–500
14. James PA, Oparil S, Carter BL et al (2014) 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee [JNC 8]. *JAMA* 311:507–520
15. Kastrup O, Schlamann M, Moeninghoff C et al (2015) Posterior reversible encephalopathy syndrome: the spectrum of MR imaging patterns. *Clin Neuroradiol* 25:161–171
16. Kontos HA, Wei EP, Navari RM et al (1978) Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 234:H371–83
17. Kozak OS, Wijdicks EFM, Manno EM et al (2007) Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 69:894–897
18. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL (2014) Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handb Clin Neurol* 121:1687–1701
19. Lassen NA (1971) Regulation of cerebral circulation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 45:78–80
20. Lee VH, Wijdicks EFM, Manno EM, Rabinstein AA (2008) Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 65:205–210
21. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI et al (1976) Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res* 39:33–41
22. Marra A, Vargas M, Striano P et al (2014) Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses* 82:619–622. doi:10.1016/j.mehy.2014.02.022

23. Masetti R, Cordelli DM, Zama D et al (2015) PRES in children undergoing hematopoietic stem cell or solid organ transplantation. *Pediatrics* 135:890–901
24. McKinney AM, Sarikaya B, Gustafson C, Truwit CL (2012) Detection of microhemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome using susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:896–903
25. McKinney AM, Short J, Truwit CL et al (2007) Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 189:904–912
26. Meng L, Gelb AW (2015) Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology* 122:196–205
27. Postma IR, Slager S, Kremer HPH et al (2014) Long-term consequences of the posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia and preeclampsia: a review of the obstetric and nonobstetric literature. *Obstet Gynecol Surv* 69:287–300
28. Vincent J-L (2011) Annual update in intensive care and emergency medicine 2011, 1. Aufl. Springer, Heidelberg
29. Wu Q, Marescaux C, Wolff V et al (2010) Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Eur Neurol* 64:169–177
30. Yamamoto H, Natsume J, Kidokoro H et al (2015) Clinical and neuroimaging findings in children with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 19:672–678
31. Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y et al (2002) Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 [MDR1] gene. *Transplantation* 74:571–572

Hier steht eine Anzeige.

