

Metabolische und toxische Enzephalopathien, Teil 1

Metabolische Enzephalopathien

Frank Erbguth



Toxische und metabolische Enzephalopathien umfassen ein breites Spektrum an akuten oder chronischen sekundären Störungen der Gehirnfunktion aufgrund von schädigenden „Noxen“ entweder durch endogene Organ- oder Stoffwechselfunktionen oder durch Zufuhr bzw. Einwirkung von außen. Dabei kann die Enzephalopathie die führende oder erste Manifestation der Dysfunktion darstellen. Die Leitsymptome der Enzephalopathie sind unspezifisch.

Charakterisierung der „metabolisch-toxischen Enzephalopathie“

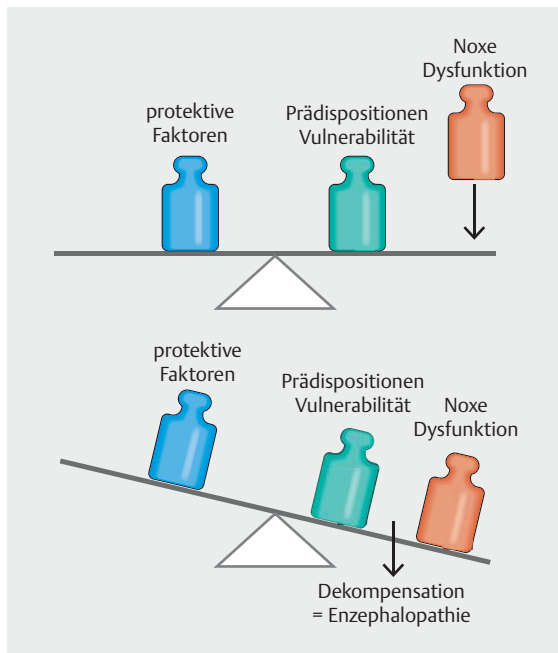
Die Gruppe der „Enzephalopathien“ (griech. = Gehirnleiden) umfasst ein breites Spektrum von krankhaften Veränderungen der Gehirnfunktion und -struktur unterschiedlicher Ursache und Ausprägung. In der Praxis wird der Begriff fast ausschließlich für sekundäre Dysfunktionen des Gehirns verwendet, die als Folge von Fehlfunktionen innerer Organe oder von Stoffwechselfvorgängen auftreten. Die Spanne reicht von der hepatischen, septischen oder hypoxischen Enzephalopathie über die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (Morbus Binswanger) oder inflammatorisch vermittelte Enzephalopathien bis hin zu genetisch determinierten Erkrankungen wie Porphyrien oder Mitochondriopathien. Die Enzephalopathie kann als Erstmanifestation oder als führendes Symptom einer metabolisch-toxischen Dysfunktion auftreten.

Die Störungen, die zu einer Enzephalopathie führen, können zusätzlich auch zu funktionellen und strukturellen Schädigungen folgender Strukturen führen:

- des Rückenmarks (Myelopathie) (z. B. Vitamin B₁₂-Mangel),
- des peripheren Nervensystems (Neuropathie) (z. B. Vitamin B₁₂-Mangel),
- des zentralen oder peripheren autonomen Nervensystems,
- der Muskulatur (Myopathie) (z. B. Elektrolytstörungen),
- anderer Organe.

ABKÜRZUNGEN

AEP	akutistisch evozierte Potenziale
AHD	acquired hepatocerebral Degeneration,
ANF	atrial-natriuretischer Faktor
ATP	Adenosintriphosphat
CPM	zentrale pontine Myelinolyse
CSWS	cerebral Salt Waste Syndrome
DDS	Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom
DWI	diffusionsgewichtete MRT
EPM	extrapontine Myelinolyse
ETKA	Erythrozyten-Thiamin-Transketolase
FLAIR	Fluid attenuated Inversion Recovery
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HepE	hepatische Enzephalopathie
KS	Korsakow-Syndrom
MEP	motorisch evozierte Potenziale
NNR	Nebennierenrinde
NSE	neuronenspezifische Enolase
ODS	osmotisches Demyelinisierungssyndrom
PNP	Polyneuropathie
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
RCVS	reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom
RESLES	reversible splenial Lesion Syndrome
SEP	somatosensibel evozierte Potenziale
SESA	subakute Enzephalopathie mit Anfällen bei Alkoholismus
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion; Schwartz-Bartter-Syndrom
SIRS	systemic inflammatory Response Syndrome
SREAT	Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmuntyreoiditis; Hashimoto-Enzephalopathie
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WE	Wernicke-Enzephalopathie
ZNS	Zentralnervensystem



► **Abb. 1** Enzephalopathische Dekompensation des Gleichgewichts zwischen (neuro-)protektiven Faktoren einerseits und neuronaler Vulnerabilität und Stärke der hinzutretenden Noxe auf der anderen Seite.

Diese je nach Verursachung unterschiedlichen Symptomkombinationen sind ein differenzialdiagnostischer Schlüssel bei der ätiologischen Klärung einer Enzephalopathie.

Die metabolisch-toxischen Störungen als Ursache der Enzephalopathie sind entweder

- erworben im Rahmen von Organdysfunktionen,
- erworben im Rahmen einer externen Zufuhr (z. B. Intoxikation, Medikamente) oder
- genetisch bedingt im Rahmen entsprechender Stoffwechselstörungen.

Die Ausbildung einer Enzephalopathie ist davon abhängig, inwieweit die Balance zwischen (neuro-)protektiven Faktoren auf der einen Seite und einer erhöhten neuronalen Vulnerabilität und dem Ausmaß der „Noxe“ auf der anderen Seite verloren geht (► **Abb. 1**; nach [1]). Treffen beispielsweise geringe metabolische Störungen auf ein neurodegenerativ vorgeschädigtes Gehirn, so kann dies bereits zur „enzephalopathischen Dekompensation“ führen [1].

Die Schädigung des Gehirns durch die metabolische Dysfunktion wird verursacht durch direkte Beeinträchtigungen neuronaler Funktionen wie der von Ionenkanälen, synaptischen Übertragungen, Neurotransmitterbildung oder Rezeptoraktivitäten – meist begleitet von einer Alteration der schützenden Blut-Hirn-Schranke. Entwickeln sich die metabolischen Veränderungen

langsam und chronisch, sind die Auswirkungen auf das Gehirn durch Adaptationen (protektiver Faktor) weniger drastisch als bei akuten Dekompensationen (s. ► **Abb. 1**). Oft führt – gerade bei älteren Patienten – die Summation mehrerer enzephalopathogener Faktoren im Rahmen einer Dekompensation zur akuten Manifestation (z. B. vorbestehende Demenz + Exsikkose + dopaminerge Medikamente + Hyperglykämie + Fieber) [2].

Diffuse Hirnfunktionsstörung ...

Meist ist die Hirnfunktion diffus oder symmetrisch multifokal gestört mit den Leitsymptomen:

- Bewusstseinsstörung – quantitativ und qualitativ (von delirant bis komatös),
- motorische Symptome (pyramidal und extrapyramidal, Synergismen),
- zerebrale und vegetative Reizsymptome (z. B. generalisierte epileptische Anfälle, Myoklonien).

... und fokale Akzentuierung

Ausnahmen von der diffusen Hirnstörung finden sich bei den fokal begrenzten oder fokal akzentuierten Schädigungsmustern etwa bei der Wernicke-Enzephalopathie, der zentralen pontinen Myelinolyse, dem posterioren Enzephalopathiesyndrom (PRES) und der Schädigung der Basalganglien im Rahmen einer Kohlenmonoxid- oder Methanolyalkoholvergiftung bzw. nach hypoxischer oder hepatischer Enzephalopathie. Asymmetrische fokale Akzentuierungen kommen auch bei urämischer und hypoglykämischer Enzephalopathie vor, ohne dass es dabei zu strukturellen Läsionen kommen muss. Zudem können bei jeder Enzephalopathie vorbestehende subklinische fokale Hirnläsionen (z. B. ein älterer Hirninfarkt oder posttraumatischer Hirngewebsdefekt) zu einer fokalen Symptomakzentuierung (z. B. Hemiparese) im Sinne einer Demaskierung führen [3, 4].

Dynamik und Prognose: reversibel versus irreversibel

Maßgeblich für die Dynamik der Enzephalopathie und damit für die Prognose ist das Ausmaß der nur funktionell – und damit reversibel – geschädigten Hirnzellen im Verhältnis zu den bereits definitiv und strukturell unwiderruflich geschädigten Zellen. Abhängig ist dieses Verhältnis von der „Noxe“ der Schädigung sowie dem Ausmaß und der Länge der Exposition. So ist beispielsweise bei schneller Korrektur einer Hypoglykämie eine prompte Rückkehr von Wachheit und Bewusstsein möglich, während sich bei längerer Dauer angesichts strukturell geschädigter Hirnzellen eine chronische Bewusstseinsstörung entwickelt.

Merke

Damit gilt bei akuten Enzephalopathien hinsichtlich der Diagnostik und Therapie das Grundprinzip „Time is brain“.

FAZIT

Take Home Message

Bei akuten metabolischen Enzephalopathien sind eine schnelle Diagnosestellung und Therapie entscheidend, um das Fortschreiten einer funktionellen zu einer strukturellen neuronalen Schädigung zu verhindern.

Einteilungsprinzipien

Die Enzephalopathien lassen sich multidimensional nach unterschiedlichen Kriterien einteilen, die sich teilweise überschneiden. So lässt beispielsweise die Wernicke-Enzephalopathie sowohl als „Vitaminmangel-Enzephalopathie“ (Vitamin B₁) als auch als „alkoholassoziierte Enzephalopathie“ klassifizieren.

Manche Enzephalopathien stellen die „Endstrecke“ multipler Noxen dar: So kann man die Endotheldysfunktion beim posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) als Ausdruck eines Hypertonus (z. B. bei Eklampsie) aber auch durch externe Noxen (z. B. Immunsuppressiva oder Drogen) auffassen. Auch die Läsionstopografie (z. B. Splenium des Corpus callosum) kann eine eigene Syndromkategorie darstellen (z. B. reversible Spleniumläsionen), die unterschiedliche metabolische und toxische Ursachen haben kann.

Auch die Trennung metabolisch versus toxisch ist unscharf: So kann man die hepatische Enzephalopathie neben ihrer metabolischen Zuordnung auch als „endogen“ toxische Enzephalopathie ansehen, während exogen toxische Enzephalopathien durch Genussgifte, Drogen oder primär toxische Substanzen verursacht werden. Manche Organdysfunktionen können auf unterschiedliche Weise zur Enzephalopathie beitragen wie beispielsweise bei einer Zöliakie durch sowohl autoimmunologische Mechanismen als auch durch intestinale Resorptionsstörungen [5–8].

Mögliche Einteilungskategorien fasst die Übersicht zusammen.

ÜBERSICHT

Mögliche Einteilungskategorien metabolisch-toxischer Enzephalopathien

- Ätiologie bzw. Noxe
- Art der Organ- oder Stoffwechselfunktion
- akute versus chronische Manifestation
- reversible versus irreversible Enzephalopathien
- erworbene versus hereditäre Stoffwechselerkrankung
- Manifestationsalter: pädiatrische versus adulte Formen
- lokalisierte Prädilektionen/Schädigungsmuster im MRT:
 - weiße versus graue Substanz
 - Stammganglien
 - Kleinhirn
 - Periaquädukt
 - Splenium

In diesem Artikel werden die für den klinischen Alltag relevantesten *endogen metabolischen* Enzephalopathien besprochen; verzichtet wird auf die Darstellung der vielfältigen genetisch-metabolischen Enzephalopathien mit vorwiegender Manifestation im Kindesalter, auch wenn es bei einigen adulte Formen gibt wie beispielsweise bei den Speichererkrankungen einschließlich Morbus Wilson, Leukodystrophien oder Mitochondriopathien. Die exogen toxischen Enzephalopathien werden im Teil 2 der Übersicht in einer der kommenden Ausgaben zusammengestellt (s. a. ► **Abb. 2**).

Diagnostisches und therapeutisches Management

Die Diagnose der Ursache einer metabolischen Enzephalopathie bzw. der Ausschluss von konkurrierenden Ursachen (z. B. entzündlicher Genese) erfolgt durch die mehrdimensionale Zusammenschau von klinischem Bild, Entstehungsdynamik, Labor- und Liquoruntersuchungen, EEG und der zerebralen Bildgebung. Die Wichtung der einzelnen Diagnostikbausteine ist dabei je nach Ätiologie unterschiedlich: Bei der lebensbedrohlichen Wernicke-Enzephalopathie ist allein die klinische Präsentation ausschlaggebend für einen frühzeitigen Therapiebeginn, während ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) im klinischen Kontext mit ausreichender Sicherheit aus der MRT-Bildgebung zu diagnostizieren ist [9, 10].

Übersicht über das Spektrum metabolisch-toxischer Enzephalopathien (beschrieben: in Teil 1 [blau], in Teil 2 [grün])

	Betroffenes Organ-/ Stoffwechselsystem	Art der Enzephalopathie	Dominierende Verlaufsform
Metabolische Erkrankungen/Organdysfunktionen	Glukosehaushalt	hyperglykämische Enzephalopathie	akut
		hypoglykämische Enzephalopathie	akut
	Schilddrüsenerkrankungen	Hypothyreose-Enzephalopathie	chronisch – akute Exazerbation
		Hyperthyreose-Enzephalopathie	chronisch – akute Exazerbation
		Hashimoto-Enzephalopathie (SREAT)	chronisch – akut
	Nebenschilddrüsen	Hypo-/Hyperparathyroidismus	akut – chronisch
	Nebennierenrinde (NNR)/ Kortikoidmetabolismus	NNR-Insuffizienz (M: Addison-Enzephalopathie), Hyperkortisolismus (Kortison-Enzephalopathie; v.a. affektiv)	
	Leberdysfunktion	hepatische Enzephalopathie	chronisch – akut
	Nierenerkrankungen und Dialyse	urämische Enzephalopathie	chronisch – akut
		Dialyse-Enzephalopathie	akut
Dysäquilibrium-Enzephalopathie		akut	
Lungendysfunktion, Hypoxämie, Hyperkapnie	hypoxische/hyperkapnische Enzephalopathie	akut – chronisch	
gastrointestinale Erkrankungen	entzündliche Darmerkrankungen (Zöliakie, Kolitis, Morbus Crohn, Morbus Whipple), Resorptionsstörungen u.a. nach bariatrischer Chirurgie	akut – chronisch	
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts	Natrium, osmotische Störungen	Hirnödem, hyponatriämische Enzephalopathie	akut
		hypernatriämische Enzephalopathie	akut
		osmotisches Demyelinisierungssyndrom	akut
	Kalzium, Magnesium, Phosphat	Enzephalopathie bei Hyper- und Hypokalzämie, Hyper- und Hypophosphatämie, Hyper- und Hypomangesiämie	akut
Vitamin-/nutritive Störungen bzw. -Mangel	Vitamin B ₁ (Thiamin)	Wernicke-Enzephalopathie	akut
		Korsakoff-Syndrom	chronisch
	Vitamin B ₃ (Niacin)	Pellagra-Enzephalopathie	chronisch
	Vitamin B ₉ (Folsäure)	Folsäuremangel-/B ₁₂ -Mangel-Enzephalopathie: kognitive Störungen	chronisch
	Vitamin B ₁₂ (Cobalamin)		chronisch
	Marchiafava-Bignami-Syndrom (v.a. alkoholassoziiert)	Läsionen des Balkens (v.a. Splenium)	akut – chronisch
Refeeding-Syndrom	Refeeding-Enzephalopathie	akut	
Intrakranielle Vaskulo-/ Endotheliopathien	Störungen der Endothelfunktion	PRES (posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom)	akut
		RCVS (reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom)	akut
Hypoxie/Anoxie	Reanimation, zerebrale Minderperfusion	hypoxische Enzephalopathie	akut – chronisch
Infektionen/Sepsis		septische Enzephalopathie	akut
Mitochondriopathien	MELAS-Syndrom, MERRF-Syndrom, Leigh-Syndrom:	MELAS: mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden MERRF: Myklonus-Epilepsie mit ragged red Fibres Leigh: subakute nekrotisierende Enzephalomyelopathie	genetisch – chronisch
Leukodystrophien	Adrenoleukodystrophie, metachromatische Leukodystrophie	Demyelinisierungen mit Enzephalopathie	genetisch – chronisch, meist juvenil
Porphyristoffwechsel – Häm-Biosynthese	akute intermittierende Porphyrie	Porphyrie-Enzephalopathie	genetisch – akute Schübe
Kupferstoffwechsel	Kupferspeicherkrankheit (Gehirn, Leber)	Morbus Wilson	genetisch – chronisch
Einwirkung externer Noxen	Toxine, Drogen, Gase, Medikamente, physikalische Noxen (z.B. Hitze, Kälte)	unterschiedliche diffuse und multifokale Enzephalopathien	akut – chronisch
Entzugssyndrome	unterschiedliche Noxen	v.a. Alkohol, Benzodiazepine, Opioide	akut

► **Abb. 2** Das Spektrum metabolisch-toxischer Enzephalopathien (die blau unterlegten Enzephalopathien sind in diesem Teil 1 beschrieben, die grün unterlegte Thematik wird in Teil 2 in einer der kommenden Ausgaben abgehandelt).

Diagnostik

Laboruntersuchungen

Viele metabolische bzw. elektrolytbezogene Dysfunktionen lassen sich durch Messung von Laborparametern (Routineparameter, z. B. Elektrolyte, Glukose, Schilddrüsen- und Nierenwerte, oder spezielle Laborparameter wie z. B. bei Kupferstoffwechselstörungen oder Vitaminmangel) identifizieren.

EEG

Es zeigen sich abhängig vom Schweregrad der Enzephalopathie Verlangsamungen des α -Rhythmus mit triphasischer generalisierter δ -Aktivität und bei epileptischen Anfällen eventuell epilepsietypische Muster – letztere auch relevant für die Differenzialdiagnose non-convulsiver Anfälle.

Liquoruntersuchung

Sie dient dem differenzialdiagnostischen Ausschluss entzündlicher Ursachen wie erregender oder autoimmuner Meningoenzephalitis.

Zerebrale Bildgebung

Mittels CT und besser noch MRT können zum einen konkurrierende Ursachen der enzephalopathieverdächtigen Symptomatik ausgeschlossen werden (z. B. Schlaganfälle, Hirntumor) und/oder zum anderen hinweisende, typische oder spezifische Läsionsmuster der metabolischen Enzephalopathien, z. B. bilaterale Stammgangliënläsionen bei Methanol-Intoxikation, zentrale pontine Myelinolyse, PRES, nachgewiesen werden.

Merke

Die klinisch-neurologische Symptomatik metabolischer Enzephalopathien ist meist unspezifisch, sodass sie differenzialdiagnostisch nur schwer von Intoxikationen, entzündlichen oder vaskulären ZNS-Erkrankungen und anderen – vor allem bilateralen – strukturellen Hirnläsionen unterschieden werden können. Insofern ist eine Ausschlussdiagnostik notwendig, wenn sich die Ursache nicht unmittelbar erschließt.

Differenzialdiagnose

Für die grundsätzliche Differenzialdiagnose der akuten Gehirndysfunktion können die Akronyme „I Watch Death“ oder „AEIOU-Tips“ (s. Übersicht) zu Hilfe genommen werden.

PRAXIS

Differenzialdiagnose der akuten Gehirndysfunktion

Akronym-Merksatz „I WATCH DEATH“

- I – Infection
- W – Withdrawal
- A – Acute metabolic
- T – Trauma
- C – CNS pathology (ZNS-Pathologie)
- H – Hypoxia
- D – Deficiencies
- E – Endocrinopathies
- A – Acute vascular
- T – Toxins/Drugs
- H – Heavy metals

Akronym „AEIOU-Tips“

- A – Alkohol
- E – Epilepsie, Elektrolyte, Endokrin, Enzephalopathie
- I – Insulin
- O – Opioid, O₂/CO₂, Overdose
- U – Urämie (metabolisch)
- T – Trauma
- I – Infektion
- P – Psychiatrie, Pharmaka, Porphyrie
- S – Schock, Subarachnoidalblutung (SAB), Stroke, Sepsis

Therapie

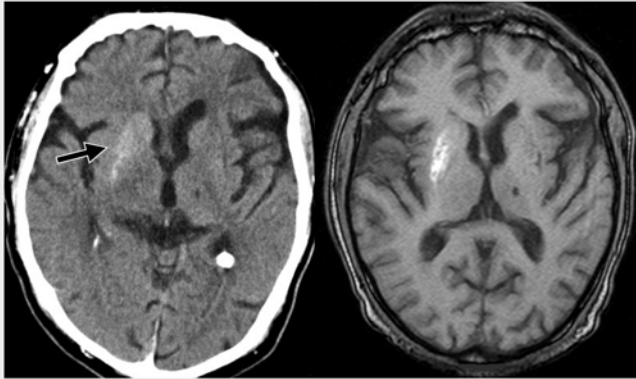
Je nach Ätiologie der Enzephalopathie besteht die Therapie aus kausalen und/oder supportiv-symptomatischen Maßnahmen [10].

Störungen des Glukosestoffwechsels

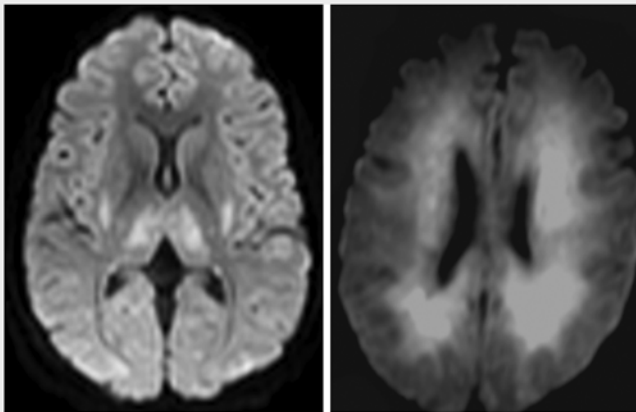
Enzephalopathie bei Hyperglykämie

Akute und subakute Störungen der Gehirnfunktion beim „Coma diabeticum“ treten auf als

- ketoazidotische Hyperglykämie:
 - Serum-Glukose >300 mg;
 - Azidose mit einem pH-Wert <7,3
 - meistens beim Typ-1-Diabetes.
- hyperosmolare Hyperglykämie:
 - Serum-Glukose >600 mg/dl;
 - Erhöhung der Serumosmolarität auf >320 mosm/l;
 - Flüssigkeitsdefizit von >5l, meistens beim Typ-2-Diabetes.



► **Abb. 3** CT und MRT einer „diabetischen Striatopathie“ (Pfeil) bei einem 66-jährigen Patienten mit Diabetes Typ 2 und einer dekompensierten nicht-ketoazidotischen Hyperglykämie und Symptomen einer hemichorea-reitisch-ballistischen Bewegungsstörung.



► **Abb. 4** Unterschiedliche Läsionsmuster in den diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen (DWI) als Ausdruck einer zytotoxischen Schädigung nach kurzer und längerer schwerer Hypoglykämie (helle Darstellung). Betroffen sind bilateral Thalamus und Putamen (links) bzw. nahezu die gesamte weiße Substanz (rechts) als Ausdruck einer schweren Enzephalopathie 14 Tage nach schwerer Hypoglykämie mit anhaltendem Koma.

Klinik und Prognose

Bei der ketoazidotischen Hyperglykämie kommt es bei 80% der Patienten zu enzephalopathischen Symptomen mit allen Stadien quantitativer Bewusstseinsstörungen – bei 10–15% bis hin zum Koma. Die Enzephalopathie wird primär durch die Azidose verursacht. Fokale neurologische Symptome sind selten. Meistens kommt es zur kompletten neurologischen Restitution.

Bei der hyperosmolaren Hyperglykämie kommt es ebenfalls zu akuten Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, häufig jedoch auch zu fokalen Symptomen wie Aphasie, Halbseitensymptomen, Pyramidenbahnzeichen und fokalen Anfällen, ohne dass bildgebend strukturelle Hirnläsionen nachweisbar wären. Es be-

steht ein Flüssigkeitsdefizit von mehreren Litern. Die Sterblichkeit ist mit fast 30% hoch. Im Falle des Überlebens sind allerdings in der Regel keine dauerhaften neurologischen Beeinträchtigungen zu erwarten [2].

Therapie

Die Therapie umfasst 3 Stadien:

- **Rehydrierung:** Die Rehydrierung bessert die zerebrale, die renale und die Kreislauffunktion. Durch die Verbesserung der Insulinsensitivität sinken bereits die Blutzuckerspiegel.
- **Insulintherapie:** Anzustreben ist eine Senkung des Blutzuckerspiegels um ca. 50 mg/dl/h.
- **Langsame Anpassung:** Eine zu schnelle bzw. überschießende Korrektur muss vermieden werden. Anzustreben ist eine Stabilisierung des Blutzuckers bei ca. 200 mg/dl.

Sonderform hyperglykämische „diabetische Striatopathie“

Bei dieser seltenen Komplikation der non-ketoazidotischen hyperosmolaren Hyperglykämie kommt es akut oder subakut zu hemichorea und/oder hemiballistischen Symptomen mit einer meist einseitigen, oft hämorrhagischen Läsion im CT bzw. MRT im Bereich von Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus (► **Abb. 3**). Die Komplikation ist fast ausschließlich beim Typ-2-Diabetes beschrieben.

Die pathophysiologischen Mechanismen sind nicht abschließend geklärt; diskutiert werden petechiale Mikroblutungen, mineralische Ablagerungen (v. a. Kalzium und Magnesium), Demyelinisierungen und Infarzierungen mit Astrozytose. Nach dem Ausgleich der Hyperglykämie ist die Symptomatik meist mit Verzögerung reversibel. Bei längerer Symptombdauer können auch „antichorea“ Medikamente (z. B. Antidopaminergika wie Tiaprid oder Tetrabenazin) notwendig werden [11].

Enzephalopathie bei Hypoglykämie

Die Hypoglykämie (Blutglukose <45–50 mg/dl) ist die häufigste Komplikation des Diabetes mellitus. 20–60% der Typ-1-Diabetiker erleiden pro Jahr eine schwerere Hypoglykämie, die z. B. durch zu strenge Diabeseinstellung, eine akzidentelle oder suizidale Insulinzufuhr, eine inadäquate parenterale Ernährung oder aber bei Sepsis, Multiorganversagen oder endogenem Hyperinsulinismus bei Insulinom entsteht. Pathophysiologisch steht dabei zu wenig Substrat für die Produktion energiereicher Phosphate im Gehirn zur Verfügung. Dadurch akkumulieren exzitatorische Aminosäuren.

Klinik und Prognose

Typisch sind zunächst Tachykardie, Palpitationen, Blässe, Heißhunger, Schweißausbruch, Tremor, Angstgefühle, Unruhe und Sehstörungen. Bei der gleichzeitigen

Einnahme von Betablockern werden diese autonomen Warnzeichen einer Hypoglykämie teilweise unterdrückt. Es folgen Koordinationsstörungen, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma mit Primitivreflexen und Pyramidenbahnzeichen, aber auch generalisierte und fokale Anfälle. Gelegentlich auftretende fokale motorische Symptome mit halbseitiger Akzentuierung oder Aphasie können an einen Schlaganfall denken lassen („Stroke Mimic“). Im MRT können sich als Ausdruck der hypoglykämischen Zellschädigung symmetrische multifokale oder diffuse Läsionen Areale mit Diffusionsrestriktionen zeigen (► **Abb. 4**).

Besonders hypoglykämiesensitive zerebrale Areale sind der Hippocampus, der Thalamus, das Striatum und der Kortex. Schwerste, länger anhaltende Hypoglykämien führen zu Defektzuständen mit persistierendem vegetativem Status („Syndrom reaktionsloser Wachheit“). Bei rezidivierenden Hypoglykämien kann es, ähnlich wie bei der hypoxischen Enzephalopathie, zu dauerhaften kognitiven Einbußen kommen.

Bei rezidivierenden Hypoglykämien induziert das Gehirn als einen nur auf den ersten Blick protektiven Anpassungsmechanismus eine erhöhte zerebrale Hypoglykämietoleranz. Dieser „Trainingseffekt“ führt zu einer niedrigeren Kalibrierung der Wahrnehmungsschwelle für Hypoglykämien („Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung“) mit einem verringerten Puffer für ein Gegensteuern, was zu vermehrten schweren „neurotoxischen“ Hypoglykämien führt.

Merke

Die manchmal fokalen enzephalopathischen Symptome der Hypoglykämie können zerebrovaskuläre oder entzündliche Erkrankungen imitieren. Obwohl eine Glukosebestimmung zur Routinediagnostik akuter neurologischer Symptome gehört, wird sie doch immer wieder bei suggestiven Konstellationen vermeintlich anderer Ursache vergessen.

Therapie

Leichte Hypoglykämien sollten möglichst rasch von den Patienten durch schnell resorbierbare Kohlenhydrate, z. B. süße Limonade oder Traubenzucker, ausgeglichen werden. Bei schwerer Hypoglykämie wird rasch intravenös 50 ml Glukose 20% oder 50% gegeben, anschließend 500 ml Glukose 5–10%. Als Rescue-Therapie bei schwerer Hypoglykämie ist auch eine i. m.-Injektion von Glukagon möglich; seit 2020 ist eine nasale Applikation von Glukagon zugelassen.

FALLBEISPIEL

Fall 1

Eine 78-jährige Patientin hatte bereits mehrere multiätiologische Hypoglykämien (schwere Arteriosklerose bei u. a. insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2, Vorhofflimmern) erlitten. Durch die ambulante Pflegekraft wird der Rettungsdienst alarmiert, weil ihre Patientin einen erneuten Schlaganfall erlitten habe: Sie sei bewusstseinsklar mit einer Sprechstörung und einer jetzt kompletten Lähmung der bislang nur leicht betroffenen linken Körperseite angetroffen worden. In der Notaufnahme zeigte sich im Routinelabor ein Glukosewert von 54 mg/dl, und nach der Infusion von ca. 80 ml einer 100-ml-Flasche einer 50%-igen Glukoselösung sind sämtliche Symptome verschwunden.

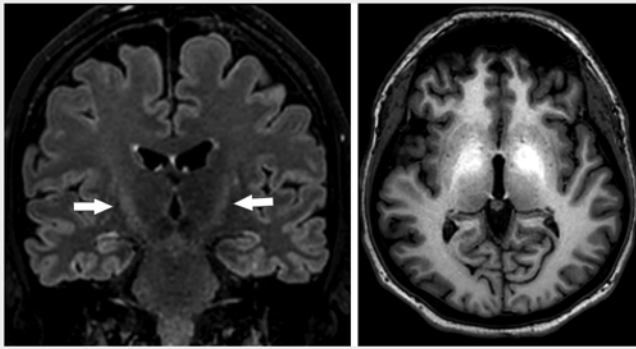
Im Einsatzprotokoll war kein Glukosestix dokumentiert und bei Nachfrage räumten die Rettungskräfte ein, dass sie aufgrund der eindeutigen Schlaganfallsymptomatik die Glukosemessung „vernachlässigt“ hätten.

Hepatische Enzephalopathie

Hepatische Enzephalopathien (HepE) können bei akuten (v. a. akutes Leberversagen) und chronischen Lebererkrankungen (v. a. bei Zirrhose und portaler Hypertension bzw. portosystemischem Bypass) auftreten. Es kann zwischen der häufigen und „klassischen“ hepatischen Enzephalopathie (HepE) und einer selteneren hepatozerebralen Degeneration (acquired hepatocerebral Degeneration, AHD) unterschieden werden.

Das Ausmaß der – potenziell reversiblen – HepE hängt davon ab, wie akut und wie stark die Leber geschädigt ist und wie ausgeprägt die Leberumgehungskreisläufe sind. Zum akuten Leberversagen – oft aufgepfropft auf eine chronische Schädigung – kommt es z. B. bei Leberzirrhose, Virushepatitis, Reye-Syndrom, Schwangerschaft, Morbus Wilson, Leberventhrombose, Intoxikation oder als Medikamentennebenwirkung. Wichtigste Auslösefaktoren der hepatischen Dekompensation sind gastrointestinale oder andere sonstige Blutungen, eiweißreiche Mahlzeiten, Infektionen, Obstipation, Operationen, Blutdruckabfälle, Bluttransfusionen, Dehydratation z. B. durch Diuretikagabe und Gabe von Sedativa (z. B. Benzodiazepine).

Neben der „klassischen“ HepE entwickeln 1–2% der Patienten mit chronischer Leberschädigung eine chronisch-progressive, irreversible „hepatozerebrale Degeneration“ (acquired hepatocerebral Degeneration, AHD) aufgrund einer manganinduzierten Schädigung mit einer Glutamat-Akkumulation in den Astrozyten. Es kommt zur Kombination zerebellärer und extrapyramidal parkinsonoider Symptome wie Ruhetremor, Akinesie, Choreoathetose, Myoklonien, Dysarthrie, Ataxie, Pyramidenbahnzeichen und selten auch kognitiven und



► **Abb. 5** MRT bei hepatischer Enzephalopathie. Links: Bilaterale Degeneration der Pyramidenbahn (AHD) (Pfeile; T2-FLAIR). Rechts: Hyperintense Veränderungen (T1) als Zeichen der Mangan-Akkumulation.

psychiatrischen Störungen. Beide Manifestationen können auch überlappend auftreten [12].

Pathophysiologie

Insgesamt besteht eine multifaktorielle Genese der HepE als Ergebnis komplexer Wirkungen auf den Hirnstoffwechsel vor allem auf die Gliazellfunktion, deren Einzelheiten noch nicht abschließend geklärt sind. Pathomorphologisch kommt es zu einer sogenannten Alzheimer-Typ-II-Degeneration der Astrozyten. Im Wesentlichen wirken drei pathophysiologische Mechanismen zusammen:

- **Ammoniakintoxikation:** Einer der noch nicht detailliert geklärten Mechanismen ist die Verbindung des Ammoniaks mit dem in den Astrozyten gebildeten Glutamin zu Glutamat. Daraufhin schwellen die Astrozyten an, und es entwickelt sich ein Hirnödem.
- Bildung „falscher“ dysfunktioneller **Neurotransmitter:** Aromatische Aminosäuren werden vermehrt ins Gehirn aufgenommen, während verzweigtkettige Aminosäuren abnehmen. Durch diese Aminosäure-Imbalance werden anstelle der „normalen“ exzitatorischen Neurotransmitter (Noradrenalin und Dopamin) vermehrt „falsche“ Neurotransmitter aus aromatischen Aminosäuren gebildet (Tyramin, Octopamin und Phenylethanolamin).
- **GABA-Hypothese:** Eine Überaktivität des inhibitorischen GABAergen Systems führt zur synaptischen neuronalen Hemmung.

Klinik

Anhand der Symptome werden 5 Schweregrade der HepE unterschieden von der latenten Form (Grad 0) bis hin zum Koma (Grad 4). Bei schweren (Grad 3) und schwersten (Grad 4) Formen der HepE kommt es zu Bewusstseinsstörungen, Desorientiertheit, Delir und schließlich zum Koma. Begleitet werden diese Symptome meist von Koordinationsstörungen, Myoklonien, Asterix (auch bezeichnet als „flapping Tremor“), er-

höhtem Muskeltonus und einer Hyperreflexie. Der typische „flapping Tremor“ ist neurophysiologisch ein „negativer“ Myoklonus mit kurzer ruckartiger Hemmung der Handstreckung bei Vorhalten der Hände und seiner reflexartigen Kompensation. Bei der schweren Form kommt es zur Entwicklung eines Hirnödems mit Hirndrucksteigerung und „Einklemmung“. Bei frühzeitiger Therapie sind die Symptome potenziell reversibel.

Diagnostik

In der Regel bestätigt eine Erhöhung des Serum-Ammoniakspiegels die Verdachtsdiagnose. In der CT und MRT kann in schweren Fällen einer akuten HepE ein Hirnödem nachgewiesen werden. Das MRT kann bei chronischen Verläufen in den T1w-Aufnahmen symmetrische Hyperintensitäten im Bereich der Stammganglien zeigen, die auf eine Mangan-Akkumulation zurückzuführen sind. Bei der AHD können sich zusätzlich zu den Stammganglienveränderungen bilaterale Degenerationen der Pyramidenbahnen in den T2-FLAIR-Wichtungen zeigen (► **Abb. 5**).

Therapie

Bei akutem komplettem Leberversagen muss die Indikation für eine Lebertransplantation überprüft werden. Die MRT-Auffälligkeiten der HepA inklusive der Mangan-Ablagerungen sind nach einer Lebertransplantation potenziell reversibel. Begleitende Gerinnungsstörungen sind durch Gabe von Gerinnungsfaktoren zu therapieren. Eine Reduktion der Ammoniakproduktion und -absorption erreicht man durch Proteinrestriktion und Hemmung der Urease produzierenden Bakterien im Darm:

- Laktulose entfernt Substrate aus dem Darm, die dort zu Ammoniak metabolisiert werden, und unterbricht über die Azidifizierung des Kolons die ureasebedingte Ammoniakbildung. Auch die Verabreichung von oralen Antibiotika (z. B. Neomycin, Metronidazol, Rifaximin) dient diesem Ziel.
- Einen Abbau des Ammoniaks erreicht man durch L-Ornithin-L-Aspartat und Glycerol-Phenylbutyrat.
- Die Bildung „falscher Neurotransmitter“ soll durch Infusionslösungen verhindert werden, die reich an verzweigtkettigen und arm an aromatischen Aminosäuren sind. Durch Antagonisierung der GABAergen Benzodiazepinrezeptoren mit dem Antagonisten Flumazenil kann eine kurzfristige Symptombesserung durch Hemmung der GABAergen Benzodiazepinrezeptoren erreicht werden.

Enzephalopathien bei Schilddrüsenerkrankungen

Hypothyreose und Myxödem

Die Symptome einer hypothyreotischen Enzephalopathie sind variabel und umfassen:

- affektive und wahnhaft-halluzinatorische Symptome, z. B. Depression, „myxödematöse Verrücktheit“,
- kognitive Defizite, z. B. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Demenz,
- Delirien und quantitative Bewusstseinsstörungen („Myxödemkoma“).

Auslöser ist oft ein Sedativum, ein Infekt oder eine Operation. Zusätzliche Allgemeinsymptome sind Bradykardie, Hypotonie, Hypothermie und Herzinsuffizienz. Die Diagnose wird anhand der Schilddrüsenwerte gestellt.

In schweren Fällen wird L-Thyroxin hochdosiert (500 µg) als Bolus gegeben, gefolgt von 100 µg täglich (Cave: kardiale Nebenwirkungen). Bei leichten Fällen wird einschleichend substituiert mit dem Ziel, den TSH-Wert innerhalb von ca. 4 Wochen zu normalisieren.

Hyperthyreose

Trotz ihrer Häufigkeit bleiben Hyperthyreosen oft länger unentdeckt. An Allgemeinsymptomen entwickeln sich Temperaturerhöhung, Tachykardien und -arrhythmien, Durchfälle, vermehrtes Schwitzen und Exsikkose. Ein hyperthyreotes Vorhofflimmern kann zu embolischen Hirninfarkten führen. Die enzephalopathischen Komplikationen der Thyreotoxikose reichen von Nervosität, Reizbarkeit und Schlafstörungen bis hin zu deliranten Bewusstseinsstörungen einschließlich der Entwicklung eines Komas („Basedow-Koma“). Die Manifestationsform der „apathischen Hyperthyreose“ ist gekennzeichnet durch Lethargie, Depressivität und kognitiven Beeinträchtigungen. Neben der Enzephalopathie kann auch eine Myopathie auftreten.

Auslöser sind abruptes Absetzen von Thyreostatika, Infektionen, Traumata und jodhaltige Medikamente oder Röntgenkontrastmittel.

Therapeutisch werden Thyreostatika verabreicht; symptomatisch werden Betablocker gegeben.

Hashimoto-Enzephalopathie (SREAT)

Die treffender als „Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis“ (SREAT) bezeichnete Erkrankung bei der Hashimoto-Thyreoiditis betrifft vorwiegend Frauen (Frauen: Männer = 7:1). Der Pathomechanismus ist nicht abschließend geklärt: Angesichts der Seltenheit der SREAT bei der großen Zahl an Hashimoto-Erkrankten wird kontrovers diskutiert, ob die Enzephalopathie kausal auf die Thyreoiditis per se zurückgeht, oder ob es sich um eine Autoimmunenzephalitis handelt, die gelegentlich koinzident mit einer Thyreoiditis auftritt. So konnte bei einer Subgruppe von SREAT-Patienten eine limbische Enzephalitis mit Antikörpern gegen das NH₂-Terminal der α-Enolase gefunden werden [13, 14]. Auch eine neuere Untersuchung lässt an der spezifischen Entität der SREAT zweifeln, da sich weder eindeutige Antikörperkonstellationen charakterisieren ließen noch alle Patienten gut auf Kortikosteroide angesprochen hatten [15].

Klinik

Die Enzephalopathie geht mit Verwirrtheit, Kopfschmerzen, ataktischen Störungen, Krampfanfällen, kognitiven Störungen und Myoklonien einher. Schwere Verläufe können klinisch der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ähneln. Es wird eine „diffus-progressive“ und eine „vaskulitische“ Verlaufsform postuliert. Zu etwa 75 % besteht eine Euthyreose, zu etwa 20 % eine Hypothyreose und sehr selten eine Hyperthyreose.

Diagnostik

Bei 70 % der Patienten ist das basale TSH erhöht, bei 90 % sind antimikrosomale Antikörper und Anti-Thyroid-Peroxidase-Antikörper nachzuweisen. Antithyroglobin ist nur bei 60 % nachweisbar. In der MRT finden sich evtl. in den T2-gewichteten (FLAIR) Aufnahmen bilaterale, meist symmetrische Signalanhebungen im Bereich des Temporallappens und Hippocampus oder fleckförmige Läsionen der weißen Substanz. Im Liquor sind Proteinerhöhungen häufig.

Therapie

Parallel zur Substitutionstherapie sollte eine Immunsuppression durchgeführt werden – anfangs mit Kortikosteroiden, je nach Schwere zwischen 100 und 1000 mg/d, und längerfristig mit anderen Immunsuppressiva, wie z. B. Azathioprin. Unter der Immunsuppression ist eine langsame Rückbildung der Symptome möglich, aber nicht zwingend.

Merke

Die Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis (SREAT) ist eine seltene zerebrale autoimmunvermittelte Komplikation einer Hashimoto-Thyreoiditis.

Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts

Enzephalopathie bei Hyponatriämie

Hyponatriämien – mit Werten < 135 mmol/l – sind die häufigste Elektrolytstörung und finden sich bei etwa 3% aller Krankenhauspatienten. Es können hypovolämische, isovolämische, hypervolämische und isoosmolare Hyponatriämien unterschieden werden [2].

Pathophysiologie

Die Hyponatriämien können verschiedene Ursachen haben (s. Übersicht). Je nach Akuität und Ausmaß der Störung kommt es zu einer Wasserverschiebung im Gehirn von extra- nach intrazellulär mit der Gefahr eines Hirnödems.

SIADH: Beim Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion („Schwartz-Bartter-Syndrom“) kommt es zur teilweise ektopischen Hypersekretion von ADH oder ADH-ähnlichen Polypeptiden. Meist sind dafür paraneoplastische Prozesse (v. a. kleinzelliges Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom, Lymphom), ZNS-Erkrankungen (z. B. Subarachnoidalblutung, Meningoenzephalitis, Trauma oder Hirntumor) oder ein Guillain-Barré-Syndrom verantwortlich. In der Folge wird weniger Wasser ausgeschieden, und es entwickelt sich eine iso- oder hypervolämische Verdünnungshyponatriämie.

CSWS: Beim zerebralen Salzverlustsyndrom („cerebral Salt Waste Syndrome“) entsteht die Hyponatriämie durch einen erhöhten Salzverlust (Natriumausscheidung > 50 mmol/l) mit Polyurie und Verminderung des Extrazellulärvolumens und damit einem Volumenmangel. Ursachen sind unterschiedlichste intrakranielle Erkrankungen wie Subarachnoidalblutung, Schädel-Hirn-Trauma, Hirntumoren und Meningeosis carcinomatosa oder auch neurochirurgische Operationen. Sie bewir-

ken eine Freisetzung des atrial-natriuretischen Faktors (ANF) aus dem Bereich des 3. Ventrikels und dem Hypothalamus. Das CSWS ist insbesondere in der neurologischen Intensivmedizin zu beobachten und zeigt manchmal Kombinationen mit einem SIADH.

Merke

Beim Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) entsteht die Hyponatriämie durch Wasserretention, beim zerebralen Salzverlustsyndrom (CSWS) durch Natriurese.

Klinik

Chronische oder sich langsam entwickelnde Hyponatriämien mäßigen Ausmaßes werden meist problemlos toleriert. Bei raschem Abfall des Serum-Natriums unter 125 mmol/l treten erste Symptome auf, bei < 110 mmol/l besteht Lebensgefahr. Es kommt zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, generalisierten epileptischen Anfällen und zu unterschiedlichen Stadien und Formen quantitativer und qualitativer Bewusstseinsstörungen, die mit Muskelkrämpfen verbunden sein können. Im Extremfall kommt es bei massivem Hirnödem zur Einklemmung.

Diagnostik

Die Hyponatriämie ist im Routinelabor einfach festzustellen. Für das SIADH ist kennzeichnend, dass die Serumosmolalität niedriger ist (meist < 260 mosmol/l) als die Urinosmolalität (> 300 mosmol/kg). Das Natrium im Urin ist bei der SIADH erhöht (Na^+ -Ausscheidung > 25 mmol/l bei normaler Zufuhr), das Plasma-ADH dagegen meist normal bis erhöht.

Therapie

Natrium wird substituiert, wobei je nach Ursache, Akuität und Ausprägung der Hyponatriämie und ihrer Symptome vorgegangen wird. Dabei darf der Serum-Natriumspiegel um nicht mehr als 0,5 mmol/l pro Stunde steigen, um eine pontine oder extrapontine Myelolyse (CPM/EPM) zu vermeiden. Nur wenn die Symptome bedrohlich sind, darf der Serum-Natriumspiegel ausnahmsweise und auch nur anfangs um 1–2 mmol/l/h angehoben werden.

SIADH: Ziel ist eine Flüssigkeitsrestriktion auf ca. 800 ml/d; bei symptomatischen Patienten kann der Serum-Natriumspiegel mit hypertonen Lösungen – langsam (!) – korrigiert werden. Bei Therapieresistenz ist die Gabe des Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten Tolvaptan möglich.

CSWS: Die Therapie besteht aus einer Substitution von Natrium und Wasser (hypertone Kochsalzlösung) und bei Therapieresistenz einer Gabe von Fludrocortison 0,05–0,2 mg/d.

ÜBERSICHT

Ursachen der Hyponatriämie

- SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), z. B. bei Malignomen, akuten ZNS-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, endokrinen Erkrankungen (z. B. Myxödem), Leberzirrhose, Herzinsuffizienz
- zentrales Salzverlustsyndrom (CSWS)
- iatrogen, z. B. Infusionsbehandlung, Medikamente (Diuretika, Zytostatika, Antidiabetika, Antidepressiva, Barbiturate, Antikonvulsiva [v. a. Carbamazepin/Oxcarbazepin])
- Lebererkrankungen, z. B. Zirrhose, Morbus Wilson
- Malnutrition, Kachexie
- exzessive Zufuhr von Flüssigkeit („Wasserintoxikation“), z. B. bei psychischer Erkrankung, oder Marathonläufern
- adrenokortikale Insuffizienz

Hypernatriämie

Hypernatriämien können sich entwickeln bei

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

Der „zentrale“ Diabetes insipidus entsteht dabei, indem die hypothalamische Stimulation der ADH-Ausschüttung vermindert abnimmt. Das ist z. B. bei Hirntumoren oder -metastasen, granulomatösen Entzündungen (z. B. Tuberkulose, Sarkoidose) oder Hypophysenchirurgie, ZNS-Infektionen, Hirnblutungen und anderweitig verursachtem Hirndruck möglich. Inwieweit eine enzephalopathische Symptomatik auftritt, hängt generell von der Akuität und der absoluten Höhe der Hypernatriämie (Osmolalität >320 mosmol, Serum-Na⁺ >160 mmol/l) ab. Die Enzephalopathie ist Ausdruck der osmotischen Dehydratation mit Schrumpfung des Intrazellulärraums aufgrund der erhöhten Serumosmolarität und mikrovaskulärer Hyperviskositätsschäden mit kapillären Blutungen oder venösen Stauungen.

Klinik

Bewusstseinsstörungen sind meist das erste Zeichen einer Hypernatriämie. Sie treten bevorzugt in der Rehydrierungsphase auf und sind seltener als bei der Hyponatriämie von epileptischen Anfällen begleitet. Beim Diabetes insipidus kann die Polyurie mehr als 20 l/d betragen und mit entsprechender Polydipsie und Exsikkose – bis hin zum Volumenmangelschock – einhergehen.

Komplikationen der Hypernatriämie sind intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen und Sinus-Venenthrombosen. Steigt die Osmolarität sehr schnell, kann ein osmotisches Demyelinisierungssyndrom entstehen (siehe Abhandlung des ODS auf Seite 374). Die Prognose der hypernatriämischen Enzephalopathie ist abhängig von der Grunderkrankung und den Komplikationen.

Diagnostik

Die Hypernatriämie ist im Routinelabor einfach festzustellen. Beim Diabetes insipidus beträgt das spezifische Gewicht des Urins <1005 und seine Osmolalität <300 mosmol/kgKG. Differenzialdiagnostisch ist der Durstversuch hilfreich (Prüfung der Konzentrationsfähigkeit der Niere während einer 12-stündiger Durstphase).

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 anderenfalls zu fatalen zerebralen Ödemen kommen kann. Auch die Zufuhr freien Wassers sollte wegen der möglichen Ausbildung eines Hirnödems vermieden werden. Beim Diabetes insipidus wird Desmopressin substituiert (2 × 10–20 µg/d intranasal oder Tabletten 3 × 0,2–1,2 mg/d oder 2–4 µg s. c. oder i. v.).

Kalzium, Phosphat und Magnesium

Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie kommen meist bei Osteolysen gemeinsam vor. Symptomatisch werden Kalziumwerte ab 3 mmol/l. Symptome sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Durstgefühl und vermehrte Diurese. Die Therapie besteht in Flüssigkeitsersatz, Kaliumsubstitution und Medikamenten (Schleifendiuretika, Ionenaustauscher, Natriumbicarbonat, i. v. Bisphosphonate). In schweren Fällen ist eine Dialyse erforderlich.

Hypokalzämie und Hypomagnesiämie: Symptome sind Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle. Eine Hypokalzämie geht mit Tetaniezeichen einher (Chvostek, Trousseau).

Hypermagnesiämien können ausgelöst werden durch exzessive Magnesiumzufuhr bei eingeschränkter Nierenfunktion. Symptome sind Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.

Hypophosphatämien treten meist im Rahmen einer kompletten parenteralen Ernährung ohne ausreichende Phosphatsubstitution in komplexen intensivmedizinischen Behandlungssituationen auf. Sie äußern sich in Bewusstseinsstörungen, Rhabdomyolysen und subakuten bis akuten Tetraparesen mit Reflexverlust (Differenzialdiagnosen: Critical Illness Polyneuropathy, Guillain-Barré-Syndrom).

Hyper- und Hypoparathyreoidismus führen durch die begleitende Hyperkalzämie resp. Hypokalzämie zu zentralnervösen Symptomen. Beim chronischen Hypoparathyreoidismus bilden sich symmetrische Verkalkungen im Stammganglienbereich, eventuell auch im Kleinhirn (Morbus Fahr). Seltene Symptome sind extrapyramidale Bewegungsstörungen mit parkinsonoiden, choreatischen, dystonen und athetotischen Symptomen. Bei 40% der Patienten mit bilateralen Stammganglienverkalkungen in der zerebralen Bildgebung bestehen keine Symptome und somit Zufallsbefunde.

► **Tab. 1** Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom (DDS) und Dialyse-Enzephalopathie.

Enzephalopathie	Pathogenese	Symptome	Prophylaxe/Therapie
Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom (DDS)	zu rascher osmotischer Gradient zwischen Plasma und Gehirn mit intrazellulärer Azidose und Hirn-ödem	am Ende oder nach der Dialyse: Unruhe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Myoklonien, Asterixis, Bewusstseintrübungen bis hin zum Koma	Vermeidung einer zu raschen Dialyse
Dialyse-Enzephalopathie	Aluminiumablagerungen bei aluminiumhaltigen Dialysaten aluminiumhaltige Medikamente Begünstigung der Aluminiumresorption durch Hyperparathyreoidismus oder Zitrusfrüchte verstärkter Aluminiumtransport in die Hirnzellen aufgrund eines Eisenmangels	subakut bis chronisch progredient: affektive und kognitive Störungen, demenzielles Syndrom, extrapyramidale Störungen, epileptische Anfälle	Vermeidung der genannten Aluminiumexpositionen

Enzephalopathien bei Nierenerkrankungen und Dialyse

Urämische Enzephalopathie

Urämische Enzephalopathien treten akut oder subakut während der Entstehung eines Nierenversagens auf. Wenn gleichzeitig ein maligner Hypertonus vorliegt, kann es schwierig sein, zwischen urämischer und hypertensiver Enzephalopathie zu unterscheiden [16].

Pathophysiologie

Neben Harnstoff und Kreatinin ist eine Vielzahl harnpflichtiger neurotoxischer Substanzen im Blut erhöht, der Kalziumgehalt des Gehirns steigt durch die Parathormonerhöhung an, wodurch unterschiedliche Ionenpumpen, Neurotransmitter und die Proteinexpression gestört sind, was den Gehirnmobilismus beeinträchtigt.

Klinik

Neben Übelkeit, Erbrechen und evtl. einem Harngeruch der Atemluft (Foetor uraemicus) kommt es im Rahmen der Enzephalopathie zu Störungen der Affekte und des Verhaltens, zu Meningismus, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, epileptischen Anfällen, Myoklonien, Tremor, Muskeltonuserhöhung mit Hyperreflexie und Pyramidenbahnzeichen sowie zu Hemi-, Para- und Tetraparesen.

Diagnostik

Im Laborbefund lassen sich die Erhöhungen von Kreatinin, Harnstoff, Kalzium und Parathormon nachweisen. Nur selten bestehen im MRT Auffälligkeiten vor allem im Bereich der Basalganglien.

Therapie

Die Therapie besteht primär in der Behandlung des Nierenversagens durch Dialyse bzw. bei irreversibler Schädigung langfristig durch eine Transplantation. Krampfanfälle werden symptomatisch mit Antikonvulsiva behandelt, wobei die Dosierung an die reduzierte Clearance anzupassen ist.

Dialyseassoziierte Enzephalopathien

Im Zusammenhang mit der Dialyse kann es zu einem Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom (DDS) und einer Dialyse-Enzephalopathie kommen (► **Tab. 1**).

Wernicke-Enzephalopathie (Vitamin-B₁ [Thiamin]-Mangel)

Die akute Wernicke-Enzephalopathie (WE) und das eher chronische Korsakow-Syndrom (KS) sind zwei unterschiedliche Ausprägungen der zerebralen Komplikationen eines Thiamin (Vitamin B₁)-Mangels, der zu 80–90% als Folge eines chronischen Alkoholmissbrauchs auftritt. Das KS tritt meist im Anschluss an eine WE auf. Andere Ursachen des Thiamin-Mangels sind nicht-alkoholassoziierte Formen der Malnutrition bzw. -resorption und Störungen des Thiamin-Stoffwechsels, wie z. B. Anorexie, Diäten, Hyperemesis (gravidarum), bariatrische Chirurgie, Tumorerkrankungen und Chemotherapien (v. a. Fluorouracil). Die WE hat eine Sterblichkeit von ca. 20% – abhängig vom Zeitpunkt der Thiamin-Substitution.

Pathophysiologie

Akute Thiamin-Defizite manifestieren sich nach 2–3 Wochen durch Beeinträchtigung unterschiedlicher Mechanismen des zellulären Glukose-/Glutamatstoffwechsels. Dadurch kommt es zu symmetrischen ödematösen Schwellungen, später auch zu punktförmigen Einblutungen und Kapillaraussprossungen in den bevorzugten Manifestationsregionen der Corpora mammillaria, der hypothalamischen Kerngebiete um den III. Ventrikel, des mediodorsalen Thalamus, der Lamina tecti, des periaquäduktalen Grau im Bereich der Kern-

gebiete des N. oculomotorius und auch des Kleinhirnwurms. Bei frühzeitiger Therapie ist eine Rückbildung möglich. Wenn die Läsionspathologie in eine Atrophie übergeht, so entwickelt sich ein Korsakow-Syndrom.

Klinik

Der Thiamin-Mangel führt zu kardiovaskulären und neurologischen Symptomen. Asiaten entwickeln eher kardiovaskuläre Symptome mit Herzinsuffizienz und Ödemen („feuchte Beriberi“), während bei Europäern eher die neurologischen Symptome der WE („trockene Beriberi“) im Vordergrund stehen.

Nach einer Phase unspezifischer Symptome mit Müdigkeit und Kopfschmerzen mündet die Symptomatik in die typische Symptomtrias der WE (s. Übersicht).

ÜBERSICHT

Typische Symptomtrias der Wernicke-Enzephalopathie

- Verwirrtheit/Bewusstseinsstörungen (bei ca. 60%)
- Ataxie (bei ca. 30%) und
- Okulomotorikstörungen (bei ca. 30%)

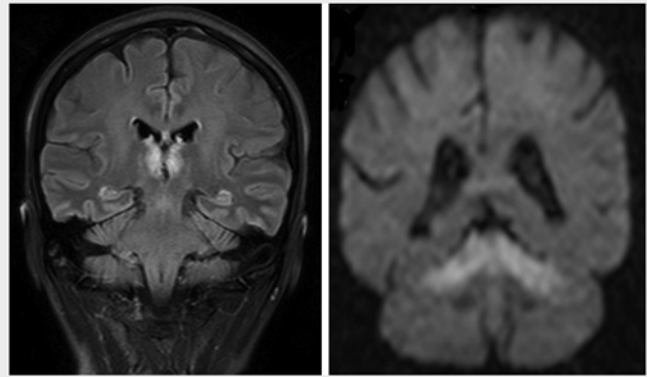
Die komplette Trias tritt nur bei einem Drittel der Patienten in voller Ausprägung auf

Nicht selten finden sich die Symptome im Anschluss an ein Alkoholentzugsdelir oder in Verbindung mit einer hepatischen Enzephalopathie. Die WE kann in Kombination mit anderen (metabolischen) Enzephalopathien wie dem osmotischen Demyelinisierungssyndrom (ODS) oder einem posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) auftreten [2].

Das Korsakow-Syndrom ist durch eine chronische und ausgeprägte, vorwiegend anterograde Amnesie gekennzeichnet. Deren Ausdruck sind schwere Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, die auch mit amnestisch bedingten Orientierungsstörungen einhergehen. Die retrograde amnestische Komponente ist geringer ausgeprägt, und die Exekutivfunktionen sind nicht oder kaum beeinträchtigt. Häufig sind vor allem initial Konfabulationen als Überspielungen der amnestischen Lücken zu beobachten.

Diagnostik

Die Diagnose der WE und des KS sind klinische Diagnosen unter Berücksichtigung der Symptomatik in Verbindung mit einer der genannten Risikokonstellationen. Es existiert keine ausreichend spezifische Nachweismethode der Erkrankung etwa als Labortest; die Bestimmung der Vitamin-B₁-Spiegel ist aufgrund deren



► **Abb. 6** Wernicke-Enzephalopathie: Links: „klassisches Muster“ nach 3-wöchiger Hyperemesis gravidarum mit typischer Läsionsverteilung um den 3. Ventrikel und im posterioren Thalamus (T2-FLAIR). Rechts: Seltene zerebelläre Manifestation einer Wernicke-Enzephalopathie im MRT (DWI) unter 5-Fluorouracil-Therapie.

geringen Spezifität nicht zur Diagnose geeignet. Normale Thiamin-Spiegel im Vollblut schließen einen gravierenden zerebralen Thiamin-Mangel nicht aus. Zwar kann ein Thiamin-Mangel durch eine erniedrigte Erythrozyten-Thiamin-Transketolase (ETKA), die unter der Substitution ansteigt, nachgewiesen werden, jedoch sind die Ergebnisse in Notfallsituationen nicht überall und rechtzeitig zu erhalten und daher nicht therapierelevant.

Die **MRT-Untersuchung** ist die Methode der Wahl (Spezifität 90%, Sensitivität 50%), um die typischen dienzephalen, thalamischen, periventriculären und periaquäduktalen neuroanatomischen Läsionen der WE nachzuweisen (► **Abb. 6**). Atypische Lokalisationen sind das Zerebellum (s. ► **Abb. 6**), die Hirnnervenkernareale, der Nucleus dentatus, der Nucleus caudatus, der Nucleus ruber, das Splenium des Corpus callosum sowie Regionen des Kortex.

Therapie

Merke

Bereits die Verdachtsdiagnose einer WE muss zur sofortigen Thiamin-Substitution führen.

Eine WE ist eine lebensbedrohliche medizinische Notfallsituation, die sowohl sofortige allgemeine stabilisierende Maßnahmen als auch die sofortige hochdosierte parenterale Thiamin-Substitution erfordert (initial 200–500 mg Thiamin i. v. 3 × täglich für 2–3 Tage innerhalb von 30 Minuten als Kurzinfusion mit 100 ml NaCl; anschließend für 3–5 Tage 250 mg Thiamin i. v. 1 × täglich). Bei rechtzeitiger Thiamin-Substitution können bis zu 50% Besserungen eintreten. Bei etwa 50% der Betroffenen erholen sich die kognitiven Funktionen nicht.

Merke Thiamin vor Glukose geben!

Die Thiamin-Gabe muss in jedem Fall vor einer eventuellen Gabe von Glukose erfolgen, da ansonsten das Thiamin-Defizit weiter exazerbiert; dies ist angesichts der häufigen Hypoglykämien bei alkoholkranken Patienten praxisrelevant. Eine prophylaktische Thiamin-Gabe (mindestens 100mg/d) muss bei allen alkohol- und malnutritionsassoziierten spezifischen und unklaren Erkrankungssituationen erfolgen (insbesondere z. B. Alkoholentzugsdelir).

FAZIT

Take Home Message

Die Thiamin-Gabe muss bereits bei klinischem Verdacht auf eine Wernicke-Enzephalopathie und damit bei allen Präsentationen neurologischer Symptome im Kontext von Alkoholkonsum oder Malnutrition erfolgen.



► **Abb. 7** CT eines 40-jährigen Patienten nach 15-jährigem Alkoholmissbrauch: Atrophie infra- und supratentoriell sowie der inneren Liquorräume.

Alkoholenzephalopathie

Der Begriff der Alkoholenzephalopathie umfasst im engeren Sinn direkte langjährige äthyltoxisch-nutritive Schädigungen des Gehirns, die im Falle der supratentoriellen Ausprägung mit kognitiven Defiziten einhergehen. Im Vordergrund stehen atrophische Veränderungen, wobei der Alkohol und sein Abbauprodukt Acetaldehyd zum Teil per se, aber auch zusammen mit der malnutritiven Komorbidität des Alkoholismus für den degenerativen Pathomechanismus verantwortlich sind. Auch moderate Trinkmengen (5–10 Glas Wein pro Woche) über 30 Jahre können im Vergleich zu abstinenten Personen zu Atrophien vor allem des Hippocampus mit leichten kognitiven Defiziten (z. B. Wortflüssigkeit) führen.

Es sind folgende Manifestationen der Alkoholenzephalopathie beschrieben:

- **Alkoholische kortikale Degeneration** mit supratentorieller Atrophie v. a. im Hippocampus (► **Abb. 7**).
- **Alkoholische Kleinhirndegeneration:** Atrophie der Purkinje-Zellen mit Schwerpunkt im Vermis cerebelli, die zu einem zerebellären Syndrom mit Stand- und Gangataxie sowie Dysarthrie führt.
- **Subakute Enzephalopathie mit Anfällen bei Alkoholismus (SESA):** Selten auftretendes Syndrom mit rezidivierenden quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen sowie fokalen Defiziten (Hemiparesen, Aphasie) mit epilepsietypischen EEG-Veränderungen. Inwieweit das vorwiegend in der epileptologischen Literatur behandelte Syndrom eine eigene syndromale Entität rechtfertigt, ist strittig.
- **Marchiafava-Bignami-Erkrankung:** Seltene Komplikation des chronischen Alkoholismus mit akuter, subakuter oder chronischer demyelinisierender Schädigung des Balkens, die zu Vigilanz- und Bewusstseinsstörungen, Demenz, Dysarthrie, Spastik und Tetraparese führt.

Therapie

Bei allen Formen der Alkoholenzephalopathie besteht die einzige Therapie in einer Alkoholabstinenz und Normalisierung der Ernährung, gegebenenfalls mit Substitution von Vitaminen. Die SESA erfordert eine antiepileptische Behandlung.

Andere Enzephalopathien bei Hypovitaminosen

Neben dem Thiamin-Mangel kann es auch unter einem Mangel an Vitamin B₃, B₆ und Folsäure (B₉, B₁₁) zu Enzephalopathien kommen, deren Erscheinungsformen in

► **Tab. 2** zusammengestellt sind.

► **Tab.2** Vitaminmangelerkrankungen mit Enzephalopathien.

Chemische Bezeichnung (Vitamin) Mangelerkrankung	Enzephalopathie	Typische allgemeine und nichtenzephalopathisch-neurologische Symptome	Vorkommen
Niacin, Nicotinamid, Nicotinsäure (B ₃), Pellagra	Bewusstseinsstörungen, Halluzinationen, Demenz, Apathie	Ekzeme in typischen Arealen, Photosensibilität, Stomatitis, Diarrhöen, Anorexie, Myoklonien, PNP	isoliert selten, bei isolierter Maisernährung; bei Mangelernährung, oft kombiniert mit B ₁ - und B ₆ -Mangel
Pantothensäure (B ₅)	Kopfschmerzen, Fatigue, Ataxie	unspezifische Dermatoze, Muskelkrämpfe, PNP („Burning Feet“)	isolierter B ₅ -Mangel selten, z. B. schwere Mangelernährung
Pyridoxin (B ₆)	epileptische Anfälle	schuppige Ekzeme in Gesicht und Kopfhaut, Stomatitis, Glossitis, Konjunktivitis, Anämie, PNP	v. a. bei Kindern isolierter Mangel sehr selten, bei Alkoholismus 30 % erniedrigte Serumspiegel
Folsäure, Pteroylglutamat, (B ₉ , B ₁₁)	Demenz, Leukenzephalopathie	Glossitis, Stomatitis, makrozytäre Anämie, Myelopathie, PNP	eng verknüpft mit B ₁₂ -Mangel, daher isoliert schlecht charakterisiert neurologische Manifestationen sehr selten
Cobalamin (B ₁₂), Perniziosa	organische Psychosyndrome, Leukenzephalopathie	Stomatitis angularis, Glossitis, Haarausfall, makrozytäre Anämie, Sehnervbeteiligung funikuläre Myelose, PNP	häufig, z. B. Achlorhydrie bei Gastritis, Medikationen

Abkürzung:
PNP= Polyneuropathie

Hypertensive Enzephalopathie und posteriores reversibles Enzephalopathie-syndrom (PRES)

Akute exzessive Blutdruckanstiege führen dazu, dass die Autoregulation der Hirngefäße und die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigt werden. Es entwickelt sich ein primär vasogenes Hirnödem mit petechialen Blutungen vorwiegend im Parietal- und Okzipitallappen.

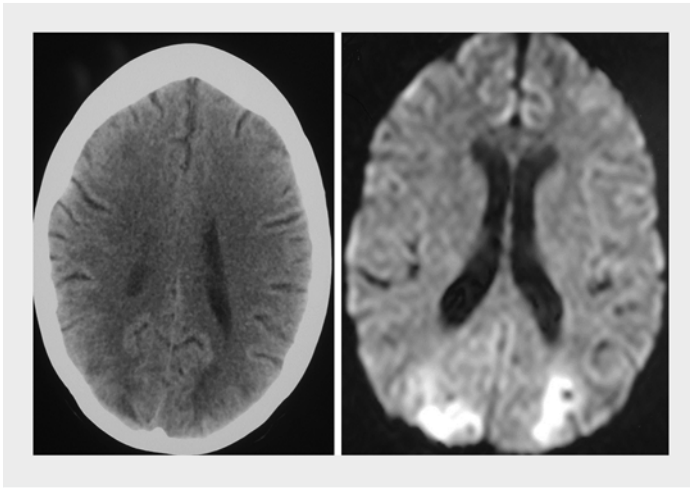
Klinik und Diagnostik

Möglich sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, kortikale Sehstörungen, Bewusstseinsstörungen, generalisierte oder fokale Krampfanfälle, Hemiparesen und Aphasien. Am Augenhintergrund können Netzhautexsudate und -blutungen und ein Papillenödem beobachtet werden. In leichten Fällen sind CT und MRT meist unauffällig, bei ausgeprägten Formen lassen sich ausgedehnte symmetrische Marklagerveränderungen vorwiegend im Okzipital- und Parietallappen im Sinne eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) nachweisen.

Das **PRES** als Syndromentität wurde erstmals 1996 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 anderen Konstellationen wie beispielsweise der Therapie mit Immunsuppressiva, bei metabolischen Entgleisungen oder bei Sepsis beobachtet.

Galten die Läsionen entsprechend der Namensgebung anfangs als stets reversibel sowie und ausschließlich in der weißen Substanz („Leuk-“) und posterior lokalisiert (► **Abb. 8**), zeigte sich zunehmend, dass auch irreversible maligne Verläufe und andere Lokalisationen auftreten können. Selbst Beteiligungen des Myelons sind beschrieben. Wenn nämlich 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. Auch kann es neben dem üblichen vasogenen Ödem zu Anteilen eines zytotoxischen Ödems kommen. Einblutungen sind ebenfalls möglich.

Mittlerweile sind unzählige Konstellationen publiziert worden, die assoziiert mit einem PRES aufgetreten sind, sodass dieses als die „endotheliale Endstrecke“ unterschiedlicher schädigender Auslöser aufgefasst werden kann. Kombinationen mit einem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) sind möglich [17].



► **Abb. 8** Posteriore Leukenzephalopathie in der CT (links – posteriore bilaterale Hypodensität) und MRT (rechts – DWI-Signalerhöhung als Ausdruck eines teilweise zytotoxischen Ödems) bei einer Patientin mit prolongierter hypertensiver Krise bei Lupus erythematoses unter Immunsuppression mit Ciclosporin.

Osmotisches Demyelinisierungssyndrom (ODS)/zentrale pontine Myelinolyse (CPM)

Die zentrale pontine Demyelinisierung ist der häufigste Lokalisationstyp einer mittlerweile allgemeiner als „osmotisches Demyelinisierungssyndrom“ (ODS) bezeichneten Erkrankung, die im Zusammenhang mit Alkoholkonsum und/oder abrupten primär extrazellulären osmotischen Verschiebungen vor allem bei schnell korrigierter Hyponatriämie und bei Lebertransplantationen auftreten kann. Es kommt zu einer akuten fokalsymmetrischen Demyelinisierung in den zentralen Anteilen des Brückenfußes. Solche auf die Brücke begrenzte Manifestationen finden sich bei ca. 50% der ODS-Fälle; bei 20% treten ausschließlich extrapontine Manifestationen und bei 30% Kombinationen auf. Die Diagnose wurde erst durch die Einführung der MRT klinisch häufiger gestellt.

Die Details des Pathomechanismus wie auch die Frage der Auswirkungen der Hyponatriämie als solcher z. B. durch Apoptosevorgänge ist noch unklar. Wahrscheinlich kommt es über eine osmotisch-toxische Schädigung von Gefäßendothelien zur Demyelinisierung des angrenzenden Hirngewebes [18].

Merke

Bei 50% des osmotischen Demyelinisierungssyndroms (ODS) treten die Demyelinisierungsareale allein oder zusätzlich außerhalb des Pons auf, sodass es gleich häufig zu pontinen (CPM) und extrapontinen (EPM) Manifestationen kommt.

Klinik

Die Symptomatik kann sehr variabel sein und von leichten Dysarthrien oder Ataxien über Tetraparesen und Störungen der Okulomotorik und anderer Hirnstammfunktionen bis hin zum Koma mit Strecksynergismen reichen. Beim Befall extrapontiner Regionen – meist der Stammganglien, des Thalamus oder Zerebellums – finden sich vor allem extrapyramidale Symptome wie Rigor, Tremor, Hypo- und Akinese und Dystonie sowie ataktische Störungen.

Diagnostik

Die MRT ist gegenüber der CT sensitiver und zeigt symmetrisch angeordnete ovale pontine Demyelinisierungen (► **Abb. 9**). Die Konfiguration dieser Läsionen kann pathognomonische Charakteristika aufweisen in Form des Piglet-Sign (Schweinchen-Zeichen) oder Trident-Sign (Dreizack-Zeichen). In allen Stadien der Erkrankung können deutliche Diskrepanzen zwischen dem Ausmaß der MRT-Läsionen und der klinischen Symptomatik auftreten: Oft bestehen selbst nach guter klinischer Besserung die MRT-Befunde über längere Zeit fort. Durch Messungen akustisch (AEP), somatosensibel (SEP) oder motorisch (MEP) evozierter Potenziale lassen sich passend zur Topografie der Schädigung Leitungsverzögerungen und Amplitudenminderungen nachweisen.

Therapie, Prävention

Da eine gesicherte Therapie nicht existiert, müssen Hyponatriämien prophylaktisch vorsichtig und kontrolliert korrigiert werden. In den ersten 24 Stunden sollte der Natriumserumspiegel nicht mehr als 10 mmol/l angehoben werden (<0,5 mmol/l pro h). Allerdings kann bei einer behandlungsbedürftigen symptomatischen Hyponatriämie (z. B. mit Hirnödemen) in den ersten 3–4 Stunden eine stündliche Erhöhung um 1–2 mmol/l akzeptiert werden, da das Risiko von Schäden durch die Hyponatriämie als gewichtiger zu veranschlagen ist als das Risiko der zu schnellen Korrektur. Sobald leicht hyponatriämische Werte (125–130 mmol/l) erreicht sind, sollte die Natriumkorrektur wegen der Gefahr überschießender Werte beendet werden.

Prognose

Galt die Prognose früher als schlecht, so zeigte die zunehmende intravitale Diagnosestellung mittels MRT bei ca. 70% der Betroffenen einen gutartigen Verlauf.

FALLBEISPIEL

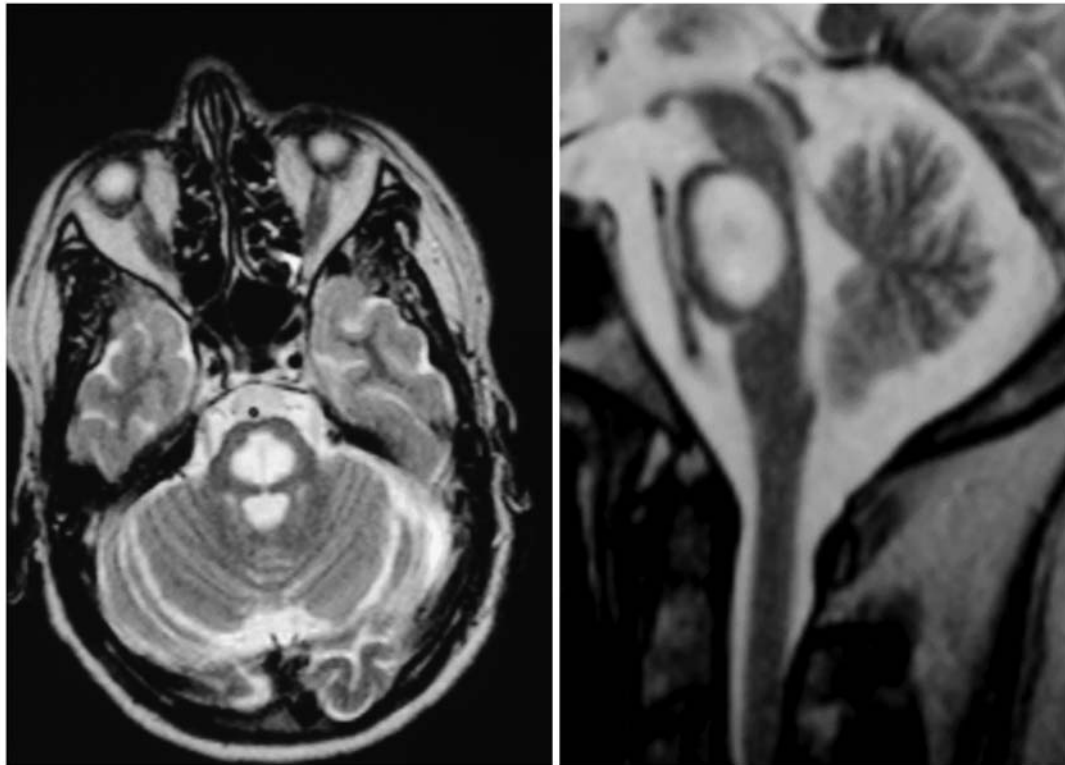
Fall 2

Eine 54-jährige alkoholabhängige Patientin wurde im Rahmen eines Entzugsdelirs mit mehreren epileptischen Anfällen stationär internistisch behandelt und erhielt nach neurologischer Konsiliaruntersuchung als Antiepileptikum das Medikament Oxcarbazepin in ansteigender Dosierung.

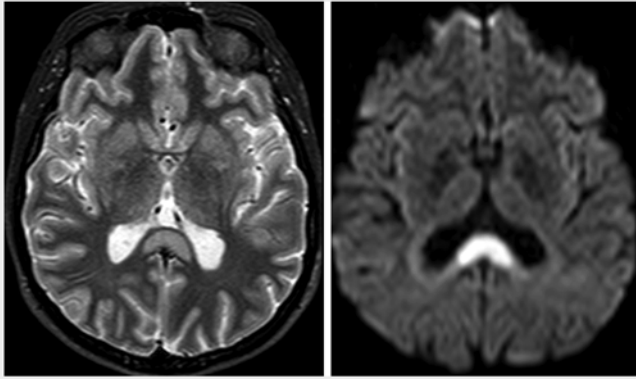
Nach 4 Wochen wurde sie vom Ehemann wegen zunehmender Bewusstseinsstrübung wieder in eine Klinik gebracht. Die primäre Labordiagnostik zeigte eine Hyponatriämie von 112 mmol/l. Innerhalb von 24 Stunden erhielt die Patientin 3 l 0,9%ige NaCl-Lösung, denen mehrere Ampullen 20% NaCl-Lösung zugegeben wurde. Die Therapie war zunächst erfolgreich, die Patientin klarte auf, und der Serum-Natriumwert lag 24 Stunden später bei 141 mmol/l. Dieser Erfolg hielt jedoch nur weitere 24 Stunden an,

dann wurde die Patientin soporös und zeigte Zeichen nach Babinski beidseits (bei einem Serum-Natriumwert von 150 mmol/l). In der CT ergab sich kein auffälliger Befund, die MRT zeigte beidseits symmetrische hyperintense Signalauffälligkeiten (ohne Kontrastmittelanreicherung) im Pons.

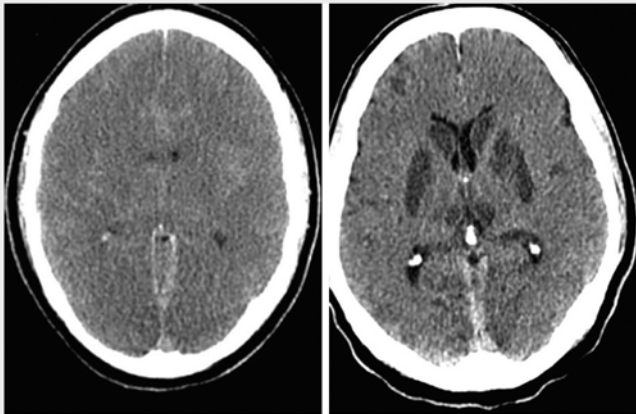
Das Serum-Natrium wurde auf ca. 140 mmol/l justiert, und die Bewusstseinslage der Patienten besserte sich im Lauf von 10 Tagen deutlich. Die Demyelinisierung zeigte sich zu diesem Zeitpunkt in der MRT ausgeprägter. 3 Wochen nach Symptombeginn war die Patientin noch leicht benommen, darüber hinaus jedoch unauffällig. In der MRT fanden sich unverändert deutliche pontine Signalstörungen (► **Abb. 9**).



► **Abb. 9** Zentrale pontine Myelinolyse bei Hyponatriämie einer alkoholkranken Patientin 3 Wochen nach Symptombeginn in T2- (transversal und sagittal) gewichteten MRT-Aufnahmen.



► **Abb. 10** Reversible Spleniumläsion (reversible splenial Lesion Syndrome; RESLES) als Zufallsbefund in einer MRT-Untersuchung (Schwindel unter neu begonnener Carbamazepin-Dosis wegen Trigeminalneuralgie). Links: T2-Wichtung, rechts: DWI.



► **Abb. 11** Hypoxische Enzephalopathie nach Strangulation in suizidaler Absicht. Diffusionsgewichtete MRT mit bilateralen hyperintensiven Signalstörungen okzipital und im Putamen.

Reversible Spleniumläsionen (RESLES = „reversible splenial Lesion Syndrome“)

Diese in der MRT-Bildgebung typisch erscheinende Läsion im Bereich des hinteren Balkens (Bumerang-Zeichen) ist im Zusammenhang mit der Höhenkrankheit, der Einnahme oder dem Entzug von Antiepileptika, bei bzw. nach epileptischen Anfällen, aber auch bei metabolischen Entgleisungen wie Hypoglykämien oder Hypernatriämien beschrieben. Insofern handelt es sich um eine Enzephalopathie, die sowohl endogen metabolische als auch exogen toxische Ursachen haben kann.

Manchmal werden die Läsionen als Zufallsbefunde bei MRT-Untersuchungen gefunden, die aufgrund unspezifischer Symptome durchgeführt werden (s. ► **Abb. 10**). Dabei können Zeichen des vasogenen als auch eines zytotoxischen Ödems auftreten. Es treten keine Diskonnektionssymptome auf, und die Läsionen sind fast immer reversibel [19].

Hypoxische Enzephalopathie nach kardiopulmonaler Reanimation

Im Zuge einer kardiopulmonalen Reanimation ist eine globale zerebrale Hypoxie häufig. Aus ihr entwickelt sich eine (post-)hypoxische Enzephalopathie. Pathophysiologisch kommt es zu unterschiedlichen Schädigungskaskaden der Hypoxie: ATP-Depletion, intrazelluläre Kalziumüberladung, 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.

Klinik und Diagnostik

Bei schwerer Ausprägung finden sich neben einem Koma spastische Tonuserhöhungen mit positiven Pyramidenbahnzeichen, Beuge- und Strecksynergismen, vegetative Entgleisungen mit Tachykardie, arterieller Hypertonie und Hyperthermie sowie fokale oder generalisierte Myoklonien und generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

In der CT oder MRT zeigen sich in schweren Fällen die meist raumfordernde hypoxisch-ischämische Hirnanschwellung, die Auflösung der Mark-Rinden-Abgrenzung, Hypodensitäten der Stammganglien und Ischämien der Grenzzonen (► **Abb. 11**).

Therapie und Prognose

Wird so schnell wie möglich eine physikalische Neuroprotektion durch gezielte leichte Hypothermie bei 33°C („targeted Temperature Management“) begonnen, bessert dies die Prognose bei Reanimationen nach Kammerflimmern deutlich und bei Reanimationen nach Asystolien in geringerem Ausmaß. Für eine möglichst treffsichere Prognose sollte eine Zusammenschau der klinischen Befunde (v. a. Pupillenreaktion und Reagibilität) mit dem EEG („maligne“ EEG-Muster?), der Bildgebung (Hirnödem? Läsionen?), dem Medianus-SEP (N20-Antwort ausgefallen?) und erhöhten biochemischen Markern des Hirnzelluntergangs (v. a. neuronenspezifische Enolase NSE >90 µg/l) berücksichtigt werden [20, 21].

FAZIT

Take Home Message

Die Prognose einer akuten hypoxischen Enzephalopathie sollte immer in Zusammenschauender Bewertung von mindestens 3 von 5 negativen Prädiktoren erfolgen:

- Pupillomotorik ausgefallen,
- neuronenspezifische Enolase NSE >90 µg/l
- N20-SEP-Anwort bilateral fehlend
- „malignes“ EEG-Muster
- Schädigungsmuster in der Bildgebung.

Septische Enzephalopathie

Die septische Enzephalopathie ist eine der häufigsten Enzephalopathien auf Intensivstationen. Je nach weiter oder enger Definition von „Sepsis“ und je nach Phase einer systemischen Infektions- und/oder Entzündungserkrankung (SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, Schock) findet man eine Beteiligung des Gehirns im Sinne einer Enzephalopathie bei 25–70% der Erkrankten. Die differenzialdiagnostische Zuordnung ist wegen mehrerer potenziell „enzephalopathischer“ Konstellationen der Multiorgan dysfunktion schwierig. Ätiologisch wird eine multifaktorielle „Neurotoxizität“ durch Entzündungsmediatoren und Stoffwechsel- und Transmitterstörungen angeschuldigt [22].

Klinik

Die septische Enzephalopathie tritt oft in deliranter Form als Initialsymptom der Sepsis auf und besteht aus Bewusstseinsstörungen, epileptischen Anfällen, Myoklonien und evtl. Spastik und Rigor.

Diagnostik

Die Diagnose wird vor allem durch Ausschluss konkurrierender Störungen der Gehirnfunktion bei Sepsis etwa durch eine Meningoenzephalitis, Hirnabszesse oder andere metabolische Enzephalopathien im Rahmen des Multiorganversagens (z.B. hepatisch, hypoxisch, urämisch) gestellt. Entsprechend kommen bildgebende Verfahren (MRT, CCT), neurophysiologische Verfahren (EEG, SEP) und die Liquordiagnostik zum Einsatz.

Therapie und Prognose

Eine spezifische Therapie existiert nicht; im Vordergrund steht die Beherrschung der Sepsis und der Multiorgankomplikationen. Die Enzephalopathie selbst ist in schweren Fällen nach erfolgreicher Behandlung potenziell reversibel.

Akute intermittierende Porphyrie

Bei den Porphyrien liegt eine erbliche Stoffwechselstörung der Hämbiosynthese in der Leber bzw. den Erythrozyten vor mit einer Anhäufung von Porphyrinen oder ihrer Vorstufen und deren vermehrter Ausscheidung. Bei der autosomal-dominant vererbten Form der „akuten intermittierenden Porphyrie“ kommt es oft durch exogene Auslöser (z.B. Medikamente) zu den Attacken.

Klinik

Merke

Die Kombination aus enzephalopathischen, neuropathischen Symptomen und abdominalen Schmerzen (auch in der Anamnese) sollte an eine Porphyrie denken lassen.

Das klinische Bild ist allerdings vielgestaltig und die Diagnose klinisch schwierig zu stellen:

- Enzephalopathie: Adynamie, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Krampfanfälle;
- abdominelle Symptome: z. B. kolikartige Schmerzen, Darmmotilitätsstörungen (Erbrechen, Obstipation, auch Diarrhöe);
- schwere rasch progrediente motorisch und im Unterschied zum GBS eher proximal akzentuierte Polyneuropathie.

ZUSATZINFO

Die chilenische Schriftstellerin Isabell Allende hat in ihrem Roman „Paula“ den tödlichen enzephalopathischen Verlauf mit Koma einer akuten Porphyrie bei ihrer Tochter Paula beschrieben.

Diagnostik

Eine dunkelrote bis schwärzliche Verfärbung des Urins im Licht kann ein wichtiger Hinweis auf eine Porphyrie sein (► **Abb. 12**). Die akute Porphyrie wird anhand der exzessiv erhöhten Porphyrinvorläufer δ -Aminolävulin säure und Porphobilinogen im Serum, der Erhöhung von Porphyrinen im Urin und durch den Nachweis des Gendefekts diagnostiziert.

Therapie

Alle porphyrinogenen Medikamente müssen abgesetzt und durch „porphyriekompatible“ Substanzen ersetzt werden. Zur Suppression der Hämsynthese werden Glukose und Hämarginat i. v. gegeben. Seit 2020 ist in Deutschland das Präparat Givosiran zugelassen. Es handelt sich um eine doppelsträngige, kleine interferierende Ribonukleinsäure. Sie bewirkt über einen Abbau der mRNA von Delta-Aminolävulinatsynthase in den Leberzellen eine Verringerung der Blutspiegel der neurotoxi-



► **Abb. 12** Urin eines Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie frisch und nach 24 Stunden Tageslicht.

schen Zwischenprodukte Aminolävulinsäure und Porphobilinogen. Symptomatisch werden Schmerzen mit Azetylsalicylsäure oder Opioiden behandelt und eine Hypertonie bzw. Tachykardie mit Propranolol. Bei Unruhe oder Erbrechen ist Chlorpromazin oder Chloraldehyd indiziert, Krampfanfälle werden mit Benzodiazepinen, Magnesium, Gabapentin, Levetiracetam oder Brivaracetam therapiert, die empirisch keine Porphyrieverstärkung auslösen.

KERNAUSSAGEN

- Die Präsentation akuter Enzephalopathien ist meist unspezifisch und besteht meist aus Bewusstseinsstörungen, die kombiniert mit Anfällen und motorischen Störungen auftreten können.
- Die Wernicke-Enzephalopathie durch Vitamin-B₁-Mangel allerdings ist durch eine typische klinische Trias aus Bewusstseins- und Okulomotorikstörung sowie Ataxie gekennzeichnet und bedarf einer unmittelbaren Therapie mit Thiamin.
- Bei Enzephalopathien ist eine zügige Diagnose und Therapie notwendig, um den Übergang einer neuronalen Funktionsstörung in eine strukturelle Schädigung zu vermeiden.
- Wenn die Ätiologie der Enzephalopathie nicht sofort offensichtlich ist (wie z. B. bei Störungen des Glukosestoffwechsels oder der Elektrolyte), muss eine umfangreiche Ausschlussdiagnostik erfolgen, weil konkurrierende Erkrankungen wie Schlaganfälle, Enzephalitis, Trauma, Status epilepticus, postiktale Zustände, psychogene Syndrome ähnliche Präsentationen haben können.
- Läsionsmuster in der zerebralen Bildgebung können pathognomonisch, typisch oder zumindest hinweisend für bestimmte Ursachen einer Enzephalopathie sein.
- Bei einigen metabolischen Störungen kann die Therapie kausal sein, bei anderen sind nur supportiv-symptomatische Behandlungen möglich.

Schlüsselwörter

Gehirnfunktionsstörung, Bewusstseinsstörung, Glukosestoffwechsel, Schilddrüsenerkrankung

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: Boehringer Ingelheim; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: Boehringer, BMS, Allergan, Ipsen, UCB, Bayer, Desitin, Merz, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Novartis; Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: Boehringer, Novartis, Ipsen, Pfizer, Daiichi-Sankyo; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nichtfinanziellen Interessen

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Frank Erbguth

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Dipl. Psych., Habilitation und C3-Professor an der FAU Erlangen-Nürnberg. Seit 2001 Ärztlicher Leiter der Neurologischen Klinik des Klinikums Nürnberg. Seit 2014 Univ.-Prof. für Neurologie an der Paracelsus Medizinischen

Privatuniversität – Campus Nürnberg. Schwerpunkte: Schlaganfall, neurologische Notfall- und Intensivmedizin; Bewegungsstörungen, Botulinumtoxin, Medizingeschichte und -ethik.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Frank Erbguth

Universitätsklinik für Neurologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Klinikum Nürnberg
Breslauer Straße 201
90471 Nürnberg
Deutschland
frank.erbguth@klinikum-nuernberg.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. Frank Erbguth, Nürnberg.

Literatur

- [1] Hansen HC, Förstl H. Bewusstseinsstörungen. Definitionen und Symptome. In: Hansen HC. Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien. Heidelberg: Springer; 2013: 22
- [2] Erbguth F. Enzephalopathien bei erworbenen/getriggerten Stoffwechselleiden. In: Hansen HC. Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien. Heidelberg: Springer; 2013: 369–374
- [3] Godinho MV, Pires CE, Hygino da Cruz LC Jr. Hypoxic, toxic, and acquired metabolic encephalopathies at the emergency room: the role of magnetic resonance imaging Semin Ultrasound CT MR 2018; 39: 481–494
- [4] Sharma P, Eesa M, Scott JN. Toxic and acquired metabolic encephalopathies: MRI appearance. AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 879–886
- [5] Angel MJ, Young GB. Metabolic encephalopathies. Neurol Clin 2011; 29: 837–882
- [6] Dobbs MR. Toxic encephalopathy. Semin Neurol 2011; 31: 184–193
- [7] Eichler F, Ratai E, Carroll JJ et al. Inherited or acquired metabolic disorders. Handb Clin Neurol 2016; 135: 603–636
- [8] Weis S, Büttner A. Nutritional and systemic metabolic disorders. Nutritional and systemic metabolic disorders. Handb Clin Neurol 2017; 145: 167–173
- [9] Frontera JA. Metabolic encephalopathies in the critical care unit. Continuum (Minneapolis, Minn) 2012; 18: 611–639
- [10] Krishnan V, Leung LY, Caplan LR. A neurologist's approach to delirium: diagnosis and management of toxic metabolic encephalopathies. Eur J Intern Med 2014; 25: 112–116
- [11] Chua CB, Sun CK, Hsu CW et al. „Diabetic striatopathy“: clinical presentations, controversy, pathogenesis, treatments, and outcomes. Sci Rep 2020; 10: 1594. doi:10.1038/s41598-020-58555-w
- [12] Wijidicks EF. Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med 2016; 375: 1660–1670
- [13] Laurent C, Capron J, Quillerou B et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. Autoimmun Rev 2016; 15: 1129–1133
- [14] Fujii A, Yoneda M, Ito T et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol 2005; 162: 130–136
- [15] Mattozzi S, Sabater L, Escudero D et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. Neurology 2020; 94: e217–e224
- [16] Hocker SE. Renal Disease and neurology. Continuum (Minneapolis, Minn) 2017; 23: 722–743
- [17] Liman TG, Siebert E, Endres M. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Curr Opin Neurol 2019; 32: 25–35
- [18] Lambeck J, Hieber M, Dreßing A et al. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 600–606
- [19] Zhang S, Ma Y, Feng J. Clinicroadiological spectrum of reversible splenial lesion syndrome (RESLES) in adults: a retrospective study of a rare entity. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e512. doi:10.1097/MD.0000000000000512
- [20] Baumgärtner EK, Erbguth F. Prognostische Einschätzung der hypoxischen Enzephalopathie nach Reanimation. Intensiv Notfallbeh 2020; 45: 72–82
- [21] Bender A et al. S1-Leitlinie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Im Internet (Stand: 31.01.2020): www.dgn.org/leitlinien
- [22] Esen F, Orhun G, Özcan PE et al. Diagnosing acute brain dysfunction due to sepsis. Neurol Sci 2020; 41: 25–33

Bibliografie

Neurologie up2date 2020; 03: 359–381

DOI 10.1055/a-0960-5291

ISSN 2511-3453

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://cme.thieme.de/CXDGF4N>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXDGF4N> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512020158724688



Frage 1

Welches sind häufige Auslöser von akuten Enzephalopathien?

- A Aktualisierte psychische Traumata
- B Mechanische Hirnverletzungen
- C kann mit Leberversagen vergesellschaftet sein.
- D Neurodegenerative Demenzerkrankung
- E Akute metabolische Dysfunktionen und toxische Noxen

Frage 2

Die Symptome einer hypothyreotischen Enzephalopathie sind variabel. Welches gehört i. d. R. *nicht* dazu?

- A affektive Störungen
- B epileptische Anfälle
- C kognitives Defizit
- D Myxödemkoma
- E wahnhaft-halluzinatorische Symptome

Frage 3

Welcher Befund ist *atypisch* für akute oder chronische Enzephalopathien?

- A Bewusstseinsstörung
- B einseitige Läsionen im Okzipitallappen
- C generalisierte epileptische Anfälle
- D Myoklonien
- E pyramidal und extrapyramidale Symptome

Frage 4

Wodurch sind Enzephalopathien bei Störungen des Glukosestoffwechsels gekennzeichnet?

- A Nach rezidivierenden Hypoglykämien nimmt die Hypoglykämietoleranz des Gehirns ab, und neurologische Symptome treten bei immer geringeren Glukoseerniedrigungen auf.
- B Das ketoazidotische Coma diabeticum tritt vorwiegend beim Typ-2-Diabetes auf.
- C Beim hyperosmolaren Coma diabeticum besteht eine Überwässerung.
- D Bei hyperosmolaren Glukoseerhöhungen kann es zu einseitigen Stammganglienläsionen kommen (diabetische Striatopathie).
- E Hypoglykämien sollten erst behandelt werden, wenn Bewusstseinstörungen auftreten.

Frage 5

Was gilt für die ätiologische Diagnose akuter Enzephalopathien?

- A Jede Enzephalopathie weist abhängig von der Ätiologie eine spezifische klinische Präsentation auf.
- B Ein MRT mit Gadolinium klärt die meisten Ursachen einer Enzephalopathie.
- C Im EEG lassen sich 70% der Ätiologien nachweisen.
- D Im Liquor lassen sich 60% der Ätiologien klären.
- E Da die Symptomatik meist unspezifisch ist, ist eine Ausschlussdiagnostik notwendig, wenn sich die Ursache nicht sofort erschließt.

Frage 6

Was gilt für die Therapie bei akuten Enzephalopathien?

- A Bei fast allen Enzephalopathien wirkt eine milde Hypothermie neuroprotektiv.
- B Für die meisten Enzephalopathien gibt es spezifische Antidota.
- C Je nach Ätiologie stehen kausale oder supportiv-symptomatische Therapien zur Verfügung.
- D Bei der Wernicke-Enzephalopathie erfolgt die Thiamin-Gabe nach dem Ausmaß des im Labor feststellbaren Vitamin-B₁-Defizits.
- E Bei zunächst ätiologisch unklaren Enzephalopathien sollte ein probatorischer Hochdosis-Steroidpuls erfolgen.

Frage 7

Nur eine der folgenden Aussagen zu einzelnen metabolischen Enzephalopathien ist korrekt. Welche?

- A Beim osmotischen Demyelinisierungssyndrom (ODS) treten zu 50% auch extrapontine Manifestationen auf.
- B Das Korsakoff-Syndrom läuft häufig einer Wernicke-Enzephalopathie voraus.
- C Die Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmuntyreoiditis (SREAT) ist eine häufige Komplikation der Hashimoto-Thyreoiditis.
- D Bei der septischen Enzephalopathie findet sich stets eine Pleozytose im Liquor.
- E Ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) ist bei früher Steroidbehandlung fast immer reversibel.

Frage 8

Womit beurteilt man prognostisch die akute hypoxische Enzephalopathie in der Regel ausreichend sicher?

- A mittels einer automatisierten EEG-Analyse
- B mittels einer Synopse aus klinischem Befund, Neurophysiologie, zerebrale Bildgebung und NSE (neuronenspezifische Enolase)-Werten
- C mittels der NSE-Werte im Liquor
- D durch die zerebrale Bildgebung
- E durch Beurteilung der akustisch evozierten Potenziale (AEP)?

Frage 9

Für die Wernicke-Enzephalopathie gilt welche der folgenden Aussagen?

- A Eine Glukosegabe sollte vor der Thiamin-Gabe erfolgen.
- B Sie kann bei starkem Erbrechen in der Schwangerschaft auftreten.
- C Bei früher Thiamin-Gabe kommt es nicht zum Korsakow-Syndrom.
- D Sie kann durch Multivitamin-tabletten (B₁, B₃, B₆, B₁₂) behandelt werden.
- E Nur bei Zusammentreffen aller 3 Symptomkomplexe der Trias kann die Diagnose ausreichend sicher gestellt werden.

Frage 10

Welche Ätiologie ist beim Auftreten einer reversiblen Spleniumläsion (RESLES) im MRT *unwahrscheinlich*?

- A Gabe von Antiepileptika
- B ausgeprägte Hyperglykämie
- C Höhenkrankheit
- D neu aufgetretene epileptische Anfälle
- E zu hohe Dosis von Statinen