

Wichtige Publikationen NeuroIntensivmedizin aus der NCH und NEU

- Publikation NeuroIntensivmedizin

von *Thomas Westermaier*

Einmal etwas anderes – Review über einen Reviewartikel: *Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury "an old drug for new uses?"* von *Daniel Agustin Godoy et al.*

Aus nicht gänzlich geklärten Umständen hat Ketamin in der Neurointensivmedizin einen schlechten Ruf. Fallserien aus den 1970er Jahren beschrieben einen möglichen negativen Effekt auf Hirndruck und Hirnstoffwechsel, weshalb es in der NeuroIntensivmedizin und insbesondere bei erhöhtem Hirndruck nicht zum Einsatz kam bzw. nach wie vor nur selten kommt. Seine sedierende und analgetische Wirkung mit nur geringer Kreislaufwirksamkeit und sein sympathomimetischer Effekt stellen jedoch durchaus erwünschte Voraussetzungen für Patienten mit akuten Erkrankungen des Gehirns dar, die mit einer kritisch eingeschränkten Durchblutung verbunden sind. Mit den Vorteilen und der Einsatzmöglichkeit von Ketamin beschäftigt sich der Review-Artikel von Daniel Godoy.

In der experimentellen Medizin als Narkotikum aus oben genannten Gründen schon lange gerne verwendet, hat Ketamin vor allem durch neue pathophysiologische Erkenntnisse wieder an Aktualität gewonnen. Spreading Depolarizations dürften ein entscheidender Faktor bei der Entwicklung sekundärer Hirnschädigungen sein, vor allem relevant bei der Entstehung von ischämischen Infarkten, sekundären Ischämien nach Subarachnoidalblutung und bei der Zunahme des Hirnschadens nach Schädel-Hirn-Trauma. Spreading Depolarizations können durch bestimmte molekulare Mechanismen gehemmt werden, recht effektiv durch eine Blockade von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren. Ketamin ist ein solcher NMDA-Rezeptor-Antagonist und könnte deshalb gerade in der NeuroIntensivmedizin positiven Effekt haben. Auch wenn NMDA-Rezeptor-Antagonisten in klinischen Studien als Neuroprotektiva keinen durchgreifenden Erfolg nachweisen konnten, besitzt Ketamin ein etabliertes Sicherheitsprofil durch jahrzehntelange Anwendung in der Notfallmedizin, Anästhesie und allgemeinen Intensivmedizin. Negative Wirkungen wie Erhöhung des Hirndrucks haben sich, insbesondere in der Funktion als Teil einer Mehrfachsedierung, bei kontrolliert beatmeten Patienten nicht nachvollziehen lassen. Eine kreislaufdepressive Wirkung ist allenfalls gering bis nicht vorhanden.

Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas spezifizieren die Art der Analgosedierung ebenso wenig wie die Leitlinien zur invasiven Beatmung von Patienten mit erhöhtem Hirndruck. Durch die erwähnten Vorteile könnte Ketamin in der Behandlung von Patienten mit Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutung und anderweitigen Erhöhungen des intrakraniellen Drucks einen festen Platz beanspruchen.

Godoy DA, Badenes R, Pelosi P, Robba C, Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury "an old drug for new uses?", Crit Care 2021, 6,25(1):19

Prof. Dr. Thomas Westermaier, MHBA

Chefarzt Neurochirurgie

Helios Amper-Klinikum Dachau

Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

- Publikationen Neurochirurgische Intensivmedizin

von Sylvia Bele

In meiner diesjährigen Übersicht über interessante Artikel im Rahmen der neurochirurgischen Intensivmedizin möchte ich Artikel vorstellen, die sich mit nicht neurologischen Komplikationen bei Neurointensivpatienten beschäftigen, da der Fokus bei den auf NeuroIntensivstationen tätigen Mitarbeitern häufig nur auf den direkten zerebralen Folgen einer akuten Hirnschädigung liegt.

Der erste Artikel ist „*Acute Kidney Injury at the Neurocritical Care Unit*“ von **Gonzalo Ramirez-Guerrero et al.**, erschienen 2021 in *Neurocritical Care*.

Es handelt sich hierbei um einen Review Artikel, der die Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung (AKI) bei Patienten mit unterschiedlicher zerebraler Pathologie nach der aktuellen Literaturlage beschreibt. Hier wird gezeigt, dass das Auftreten einer zusätzlichen Pathologie wie der AKI mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist.

Table 1 Studies showing incidence of AKI in neurological diseases

Study	Year published	Patients (n)	Diseases	Incidence	Diagnosis criteria
Tsagalis [7]	2009	1,350	Stroke	14.29%	AKIN
Corral [8]	2012	224	TBI	8%	RIFLE
Zacharia [9]	2009	787	SAH	23.1%	RIFLE
Moore [10]	2010	207	TBI	9.2%	RIFLE
Covic [11]	2008	1,090	Stroke	14.5%	RIFLE
Büttner [12]	2020	681	All ^a	11.6%	AKIN
Zorrilla-Vaca [13],b	2017	5,147,754/615,623	Stroke/ICH	12.9%/1.9%	AKIN
Tujjar [14]	2017	202	SAH	12%	AKIN
Wang [15]	2018	647	Stroke	20.9%	KDIGO
Li [16]	2011	136	TBI	23%	AKIN
Sadan [54]	2017	1,267	SAH	16.7%	KDIGO
Eagles [87]	2019	413	SAH	38%	KDIGO

AKI acute kidney injury, AKIN acute kidney injury network, CNS central nervous system, ICH intracerebral hemorrhage, KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes, RIFLE Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease, SAH subarachnoid hemorrhage, TBI traumatic brain injury

^a Neurologic autoimmune disorder, intracranial hemorrhage, infection of the CNS, ischemic stroke, tumor, others

^b Meta-analysis

Danach wird die Pathophysiologie der AKI im Rahmen unterschiedlicher neurologischer/ neurochirurgischer Krankheitsbilder wie Subarachnoidalblutung (SAB), Schädel-Hirn-Trauma (SHT), Stroke oder intrazerebraler Blutung (ICB) etc. erörtert. Zudem wird die sogenannten Hirn-Nieren-Achse erklärt.

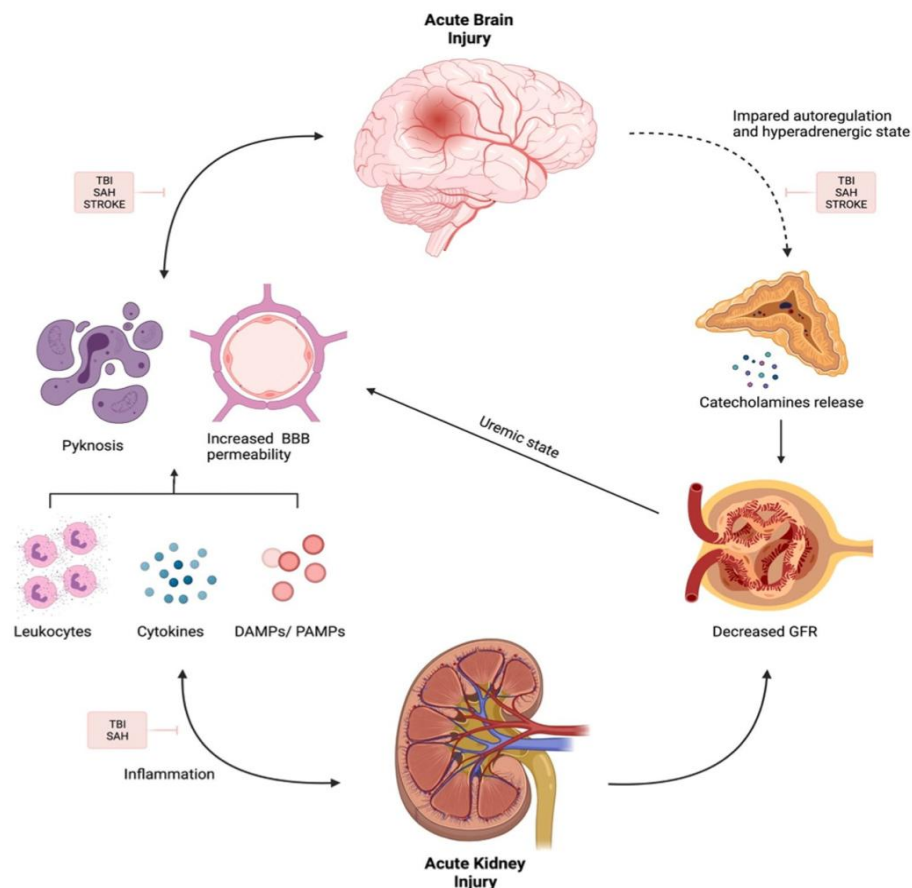


Fig. 1 Kidney–brain axis interaction. Role of acute kidney injury and acute brain injury in inflammation, sympathetic nervous system, uremic state, and diseases related to these mechanisms. DAMPs, damage-associated molecular patterns, GFR, glomerular filtration rate, PAMPs, pathogen-associated molecular patterns, SAH, subarachnoid hemorrhage, TBI, traumatic brain injury

Im Rahmen der pathophysiologischen Grundlagen wird gezeigt, dass auch die typischen neurointensivmedizinischen Maßnahmen bei verschiedenen Erkrankungen eine direkte Auswirkung auf das Auftreten einer AKI haben. Ein Beispiel hierfür ist die empfohlene Blutdrucksenkung auf 130-140 mmHg systolisch bei akuter intrazerebraler Blutung. Dies mag geringfügige positive Auswirkungen auf das neurologische Outcome haben (nicht eindeutig in Studien belegt), führt aber bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Patienten zu einer AKI, die eindeutig mit schlechterem Gesamtoutcome verbunden ist.

Auch der Zusammenhang zwischen der Anwendung von Kontrastmittel (z.B. bei SAB oder Stroke) oder die Gabe von Osmotherapeutika mit dem Auftreten einer AKI wird sehr anschaulich dargestellt.

Besonders interessant ist die sehr detaillierte Darstellung der inflammatorischen Prozesse, die nach einem SHT ablaufen und deren Zusammenhang mit Veränderungen der Hirn- und Nierendurchblutung sowie deren Auswirkungen auf die Nierenfunktion.

Da ca. 3-12% der Neurointensivpatienten, die eine AKI entwickeln, eine Nierenersatztherapie benötigen, werden als letzter Punkt die Vor- und Nachteile der intermittierenden versus der kontinuierlichen Nierenersatztherapie erläutert. Hierbei wird im Besonderen auf das „Dialysis Disequilibrium Syndrome“ (DDS) hingewiesen, welches bei Neuropatienten insbesondere zum Tragen kommen kann. Ein Grund für das Auftreten eines DDS ist die intrazerebrale Kompartimentierung von Harnstoff, die dann nur eine langsamere Filtration im Vergleich des zum im Blut enthaltenen Harnstoffs ermöglicht. Hierdurch kommt es zu einem osmotischen Gradienten, der zum Wassereinstrom und damit zum Hirnödem führt. Daher sollte man überlegen, ob man bei Neuropatienten im Rahmen der Dialyse eine intrakranielle Druckmessung etabliert. Falls eine Dialyse notwendig wird, erläutert das Paper sehr gut die Vorteile der kontinuierlichen Hämofiltration bei diesem Patientengut.

Table 3 Central nervous system effects of CRRT versus IHD

IHD	CRRT
Decreased circulatory blood volume	Prefix sodium
Decreased CBF	Hypophosphatemia induced hypoxia due to high affinity
Decreased PbtO ₂	Anticoagulation
Increased ICP	–
Cerebral vasodilation	–
Changes in density of white and gray matter	–
DDS/DANI	–

CBF cerebral blood flow, *CRRT* continuous renal replacement therapy, *DANI* dialysis-associated neurovascular injury, *DDS* dialysis disequilibrium syndrome, *ICP* intracranial pressure, *IHD* intermittent hemodialysis, *PbtO₂* brain tissue oxygenation

Der zweite Artikel „*Review Distant Organ Damage in Acute Brain Injury*“ von **Natalia Rachfalska et al. *Brain Sci.* 2020, 10, of 1019** beschäftigt sich mit den extrakraniellen Folgen und deren Pathophysiologie nach akuter Hirnschädigung (ABI). Mit der Auswahl dieses Artikels soll dafür sensibilisiert werden, den Fokus nicht nur auf der ABI zu haben, sondern die möglichen Zusammenhänge und Auswirkungen auf andere Organsysteme und deren Einfluss auf das letztendliche Outcome der Neurointensivpatienten im Auge zu behalten und bei der Therapie zu berücksichtigen.

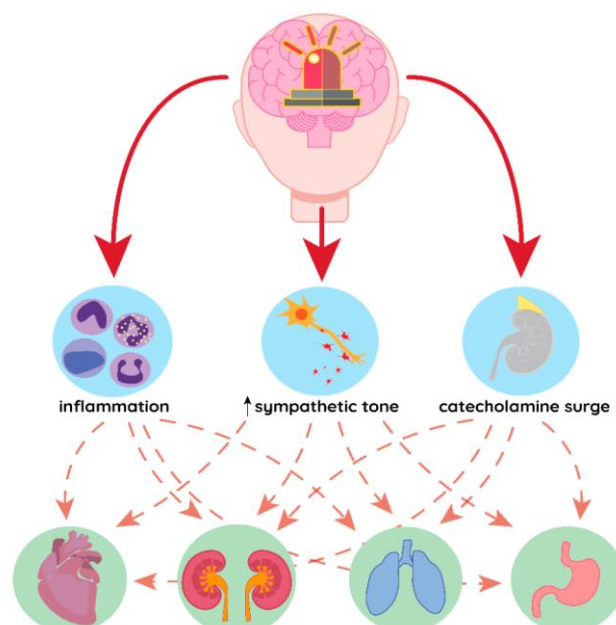


Figure 1. Common pathomechanism of distant organ damage in acute brain conditions. Inflammation, increased sympathetic tone and catecholamine surge in response to brain injury may affect different organs simultaneously, leading to their failure.

Dieser Artikel befasst sich in den einzelnen Kapiteln mit den Auswirkungen einer akuten Hirnverletzung auf die endokrinologische Funktion, auf das Herz auf die Lunge, die Nieren und den Magen-Darm-Trakt. Hierbei werden nicht nur die tatsächlichen Folgen, sondern auch die pathophysiologischen Grundlagen sehr gut erläutert und mit entsprechender Literatur belegt. Störungen der Hypophyse können sowohl in der Akutphase nach ABI oder erst im Verlauf auftreten. So tritt bei bis zu 82% der Patienten nach Schlaganfall eine Störung der Hypophysenfunktion und nach SAB bei bis zu 42% der Patienten. Die häufigsten Störungen, deren Symptome und potenzielle Therapien sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Table 1. Endocrine manifestations in acute brain injury [15,19,28,38,42–49].

Hormone/-s	Methods of Assessment	Signs and Symptoms in the Acute Phase	Signs and Symptoms in the Chronic Phase	Need of Replacement Therapy
Antidiuretic Hormone				
SIADH	hyponatremia (<135 mmol/L) urine osmolality > 100 mOsm/kg	Oliguria	As in the chronic phase	-
Central DI	hypernatremia (>145 mmol/L) urine osmolality < 250 mOsm/kg H ₂ O low serum vasopressin levels	Polyuria Polydipsia	As in the chronic phase	If central DI is present—vasopressin replacement therapy with desmopressin
Growth hormone (GH)	Levels of GH and insulin-like growth factor 1 (IGF-1), GH response after growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Not clinically evident	Poor quality of life, low mood, fatigue, cognitive dysfunction, reduction in muscle mass, increased body fat, decreased exercise capacity, increased lipid levels, reduced body mineral density, reduced LV mass, impaired LVEF	May partially reverse cognitive dysfunction after TBI
Adrenal hormones (mineralocorticoid and glucocorticoid)	Serum cortisol concentration (<15–18 µg/dL/413–497 nmol/L), ACTH stimulation test (a change ≥9 µg/dL/248 nmol/L—adequate response)	Greater requirements for vasoactive therapy, hypoglycemia, hyponatremia, relative or absolute hyperkalemia, rapidly progressive hypotension with hyperdynamic cardiovascular response with low SVR	Recurrent infections, fatigue, weight loss, nausea, vomiting, hypoglycemia (mostly fasting), anorexia, myalgia Adrenal crisis: hypotension, hyponatremia, hypercalcemia, hyperkalemia, syncope	Hormonal replacement therapy should be provided if hypoadrenalism have been confirmed. Hydrocortisone should be administered in all cases of adrenal failure, however mineralocorticoid supplemental is recommended if primary failure occurs.
TSH, T3, T4	Level of total serum T3 and T4, TSH concentration	May resemble symptoms of already acutely ill patients: impaired consciousness, myocardial dysfunction, hypothermia, neuropathy, muscle weakness, skin atrophy	Dry skin, excessive weight, bradycardia, systemic hypertension, fatigue, constipation, cold intolerance, muscle aches, vocal changes, prolonged ankle-jerk reflex time, hyponatremia	

SIADH—syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion DI—diabetes insipidus, LV—left ventricle, LVEF—left ventricle ejection fraction, SVR—systemic vascular resistance.

Es wird empfohlen, diese endokrinologischen Störungen in Betracht zu ziehen, wenn Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes auftauchen.

Neben endokrinologischen Störungen zeigen 13-74% aller Patienten mit SHT und etwa 70% aller Patienten mit SAB EKG Abnormalitäten und Einschränkungen der kardialen Funktion. Dies kann sogar bei primär bewusstlosen Patienten mit noch nicht diagnostizierter SAB dazu führen, dass diese primär einer Behandlung eines potentiellen Myokardinfarktes zugeführt werden und es zu einer lebensbedrohlichen Verzögerung der kranialen Diagnostik kommen kann. Als Hauptursache kommt eine exzessive Katecholaminausschüttung in Betracht, die zu toxischen Effekten im Rahmen einer durch zyklisches AMP gesteuerten Kalziumüberladung der Zellen, und damit in letzter Instanz zu einer mitochondrialen Fehlfunktion mit Zelltod führt. Darüber hinaus können Katecholamine direkt zu strukturellen Schäden in den Kardiomyozyten führen, was sich als „contraction band necrosis“ manifestiert.

Aktuell wird zwischen zwei klinischen Manifestationen der ABI ausgelösten kardialen Dysfunktion unterschieden: das sogenannte „neurogenic stunned myocardium“ und das „Tako Tsubo syndrome“. Allerdings ist nicht klar, ob es sich nicht um die Manifestation der gleichen Pathologie handelt. Daher wird heute meist von der „neurogenic myocardial injury“ (NMI) gesprochen. Die kardiale Minderfunktion ist häufig relevant, wobei es im Rahmen von Wandbewegungsstörungen zu einer Reduktion der linksventrikulären Funktion kommen kann. Diese führt zu Hypotension und einem erniedrigten kardialen Auswurf. Dies wiederum führt zu einem erniedrigten zerebralen Blutfluss mit schlechter zerebraler Perfusion und damit zu einem schlechteren Outcome des Patienten. Daher erscheint ein vernünftiges personalisiertes Management der Hämodynamik essenziell.

Als häufigste pulmonale Störung wird das neurogene Lungenödem (NPE) genauer dargestellt.

Wie beim NMI ist die Hauptursache eine massive alpha-adrenerge Aktivierung. Der folgende Katecholaminansturm führt zur Vasokonstriktion und Blutdruckerhöhung mit massivem Volumenshift vom systemischen zum pulmonalen Gefäßsystem. Durch den erhöhten hydrostatischen Druck kommt es dann zur Flüssigkeitsleckage und Schädigung des Endothels und damit zum Lungenödem. Unterschieden wird zwischen der fulminanten Form mit raschem Beginn nach ABI (30-60 Minuten) und deutlich erhöhter Mortalität und der verzögerten Form mit Beginn nach 12-24 h. Die Häufigkeit des NPE ist abhängig von der Schwere der Hirnschädigung. So kommt es bei SAB mit dem Schweregrad WFNS 4-5 in 31% der Fälle zu einem NPE verbunden mit einer Mortalität von knapp 95%.

Interessanterweise werden die im Review von **Rachfalska et al.** beschriebenen Störungen der Hypophyse bzw. der hypothalamisch-hypophysären Achse durch ein aktuelles Paper aus dem Gebiet der Neuroradiologie **“Subarachnoid Hemorrhage is Followed by Pituitary Gland Volume Loss: A Volumetric MRI Observational Study”** von **Rass et al. Neurocrit Care. 2020; 32(2): 492–501** unterstützt.

In dieser Studie wurden nach SAB in der Akutphase um Tag 16 sowie nach 385 Tagen ein MRT des Schädels durchgeführt und das Volumen der Hypophyse vermessen und mit den Werten von „normalen“ Kontrollpersonen verglichen. Zudem wurde das Outcome mit Hilfe verschiedener neuropsychologischer Tests (MMSE, CLOX etc.) untersucht und diese Ergebnisse mit den Volumenwerten der Hypophyse verglichen. Die Quintessenz dieses Papers ist, dass das Volumen der Hypophyse in SAB Patienten deutlich geringer ist als das von gesunden Probanden. Dies gilt sowohl für die Akutphase als auch nach 1 Jahr. Auffällig war auch, dass es bei einem Teil der Patienten zu einem weiteren Volumenverlust nach einem Jahr gekommen war. Dies war gekoppelt mit einem schlechteren Ergebnis bei der neuropsychologischen Testung, was einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Volumen der Hypophyse und einer Beeinträchtigung des neuropsychologischen Langzeitoutcomes nahelegt.

Dr. med. Sylvia Bele, IFAANS
Uniklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie