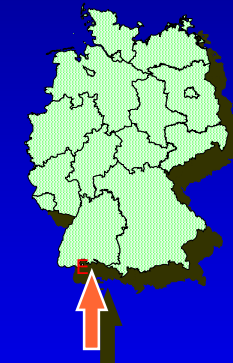


ADNANI Jahrestagung, Wismar, 3.Mai 2008

Pathomechanismus und Behandlung der vegetativen Instabilität nach hypoxischer Hirnschädigung.



Paul Diesener

Neurologisches Krankenhaus und Rehabilitationszentrum
für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene

D-78262 Gailingen

Synonyma.

- Hypothalamic-midbrain dysregulation syndrome (Pranzatelli 1991)
- Autonomic dysfunction syndrome (Rodríguez 2006)
- Dysautonomia (after traumatic brain injury) (Baguley 1999)
- (Paroxysmal) autonomic/sympathetic storm(ing) (Boeve 1987, Ropper 1993)
- Diencephalic (autonomic / dysautonomic) seizures (Penfield 1929, Bullard 1987)
- Sympathetic (hyper)activity (after head injury) (Rabinstein 2007)
- Autonomic dysfunction / dysregulation / instability (Rossitch 1988, Goddeau 2007)
- Paroxysmal autonomic instability with dystonia (PAID) (Blackman 2004)
- Acute midbrain / hypothalamic syndrome / instability (Klug 1984, Thorley 2001)
- Brainstem attack (Strich 1956)
- Hyperpyrexia associated with muscle contraction (Sneed 1995)

Synonyma.

(Paroxysmal)

(Acute)

Hypothalamic



Midbrain

Dysregulatory

Dysfunction

Activity

Instability

Storm(ing)

Hyperactivity

Attack

Dysautonomic

Syndrome

(...after head injury)

(...with dystonia)

(...with muscle contraction)

Seizures

Autonomic

Sympathetic

Brainstem

Diencephalic

Symptomatik.

- Tachycardie
- Hyper-(Normo-)tonie
- profuses Schwitzen
- Beuge-Streck-Synergismen
- Hyperventilation
- Hypersalivation
- psychomotorische Unruhe
- Hyperthermie
- erhöhter Muskeltonus
- erhöhte Bronchialsekretion
- Tenesmen/Diarrhoe

Analogien zu anderen Hyperaktivitäts-Syndromen mit hoher Mortalität.

- Delirium tremens
- Morphin-Entzug (auch nach Analogosedierung)
- Malignes Neuroleptisches Syndrom
- Maligne Katatonie
- Maligne Hyperthermie

Fragestellungen.

- Erklärungsmodelle?
- Marker, Prädiktoren, Prävention?
- Kausale vs. symptomatische Therapie.
- Zentraler vs. peripherer Therapieansatz.
- Patienten-, Symptom-, Phasenorientiert?

Klientel und Auftreten.

- Schwerstes Schädelhirntrauma
mit und ohne Hypoxämie (prehospital cerebral hypoxia)
bei meist jungen, männlichen Verkehrsunfallopfern
- Hypoxisch-ischämische Hirnschädigung nach CPR
Kleinkinder nach Beinaheertrinken
- Manifestation in der Post-Akutphase (Früh-Reha)

Erklärungsansätze.

- **Krampftheorie** (Penfield 1929)
 - “Mittelhirnkrämpfe”, Panayiotopoulos-Epilepsie (1989)

- **Diskonnektionstheorien** (Bullard 1987, Pranzatelli 1991)
 - Sympatho-vagale Dysbalance
(HRV-Messungen; Preger, *Kipfenberg*; Zieger, *Oldenburg*)
 - **Noradrenalin**-Sturm (Boeve 1987)

- **EIR-Modell** (Excitatory:Inhibitory Ratio) (Baguley 2007/2008)

- **Keine Differenzierung nach Schädigungsursache.**

„Etablierte“ Pharmaka. (Übersichten Blackman, Baguley)

- Morphin (Schmerz-Postulat)
- Benzodiazepine (Midazolam, Clonazepam)
- Clonidin oder β -Blocker
- Bromocriptin
- Baclofen intrathekal
- Neuroleptika (symptomatisch)
- Antikonvulsiva (Neuropathie-Postulat)

Detrimental Drugs. (Goldstein)

Wirkung verschiedener Pharmaka auf die neuronale Erholung nach cerebraler Schädigung im Tierversuch

$\alpha 1(+\beta)$ Agonist (Amphetamin)

Feeney, '82	+
Hurwitz, '89	+
Stoemer, '94	+
Feeney, '84	+
Prasad, '95	+
Hovda+Feeney, '84	+
Meyer, '63	+
Sutton+Feeney, '89	+
Hovda+Feeney, '83	+

Tricyclische Antidepressiva

Boyeson, '93	+
Boyeson, '94	+/-

$\alpha 2$ -Agonisten

Goldstein, '90	-
Sutton+Feeney, '92	-
Stephens, '86	-

$\alpha 1$ -Antagonist

Feeney, '90	-
Sutton+Feeney, '92	-
Feeney, '90	-
Hovda+Feeney, '85	-

$\beta(1)$ -Antagonist (-Blocker)

Feeney, '90	+/-
-------------	-----

$\alpha 2$ -Antagonisten

Goldstein, '89	+
Goldstein, '89	+
Feeney, '90	+
Sutton+Feeney, '92	+
Irish, '95	+
Chen+Feeney, '86	+

Dopamin-Agonisten

Corwin, '86	+
Vargo+Corwin, '89	-

Benzdiazepine u.a.

GABAerge

Brailowsky, '86	-
Schallert+Barth, '86	-
Hernandez+Barth, '89	-
Moratalla+Barth, '89	-
Brailowsky, '86	-
Schallert, '92	+/-
Schallert, '92	+/-

Cholinergika

Ward+Kennard, '42	+
-------------------	---

Dopamin-Antagonisten (Butyrophenone)

Hovda+Feeney, '85	+
Feeney, '82	-
Hovda+Feeney, '85	-
Hovda+Feeney, '89	-
VanHasselt, '73	-

Barbiturate

Hernandez, '94	-
Watson+Kennard, '45	-

Anticholinergika

Hayes, '85	+
Lyeth+Hayes, '92	+
Saponjic+Barth, '95	+
DeRyck, '90	-

Synopse nach

Larry B. Goldstein

Influence of common drugs and related factors on stroke outcome.

Current Opinion in Neurology 10: 52-57, '97

38 Arbeiten aus 8 Arbeitsgruppen sowie 8 weitere Arbeiten.

Dilemma.

- Neuroprotektion (*Schadensbegrenzung*)
- Therapeutischer Imperativ (*Leidensdruck*)
- Rehabilitationsauftrag (*Aktivierung*)
- Reorganisation (*Neuro-Plastizität*)

Beobachtungen.

- Respiratorische und cardio-vasculäre Symptome
- Gastrointestinale Symptome
- Wasser-, E'lyt- und Temperaturdysregulation

- psychomotorische Unruhe
- Schmerz, Dystonie
- Aktionsmyoklonie (Lance-Adams-Syndrom)

Haupt WF, Das akute postanoxische Koma, Intensivmedizin 36: 601-602 (1999)

Beobachtungen.



R

Herzfrequenz/24h



G

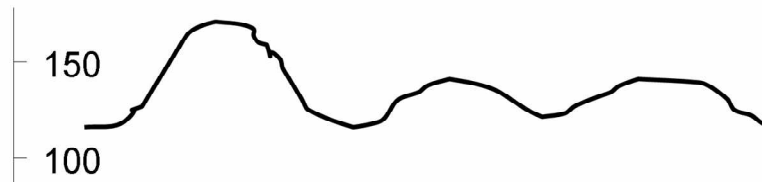
“Eigendynamik“

in den frühen Phasen und nach Hypoxie



V

nicht durch äußere Reize zu beeinflussen



p

„reizadäquate überschießende Stressreaktion“

im Verlauf der Remission



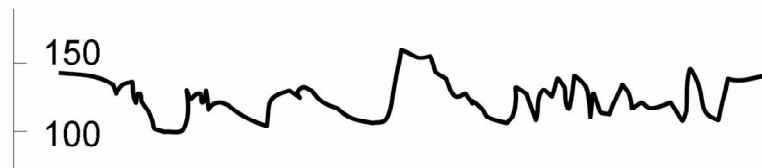
S

meist durch Zuwendung zu beeinflussen



A

H



ome

1996-1999:

Anzahl Serum-Analysen

Noradrenalin (NA): 143

Ausgewertet: 102

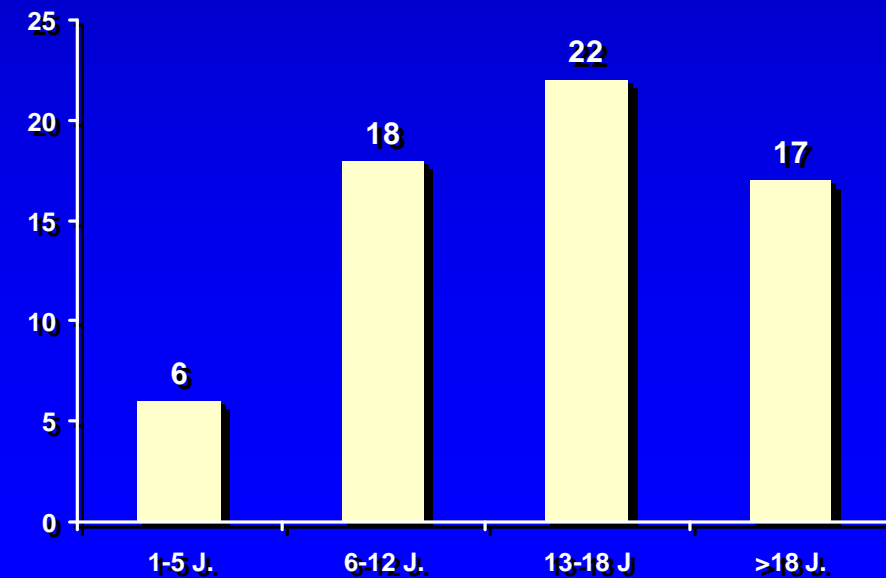
Anzahl Patienten: 63

weiblich: 22

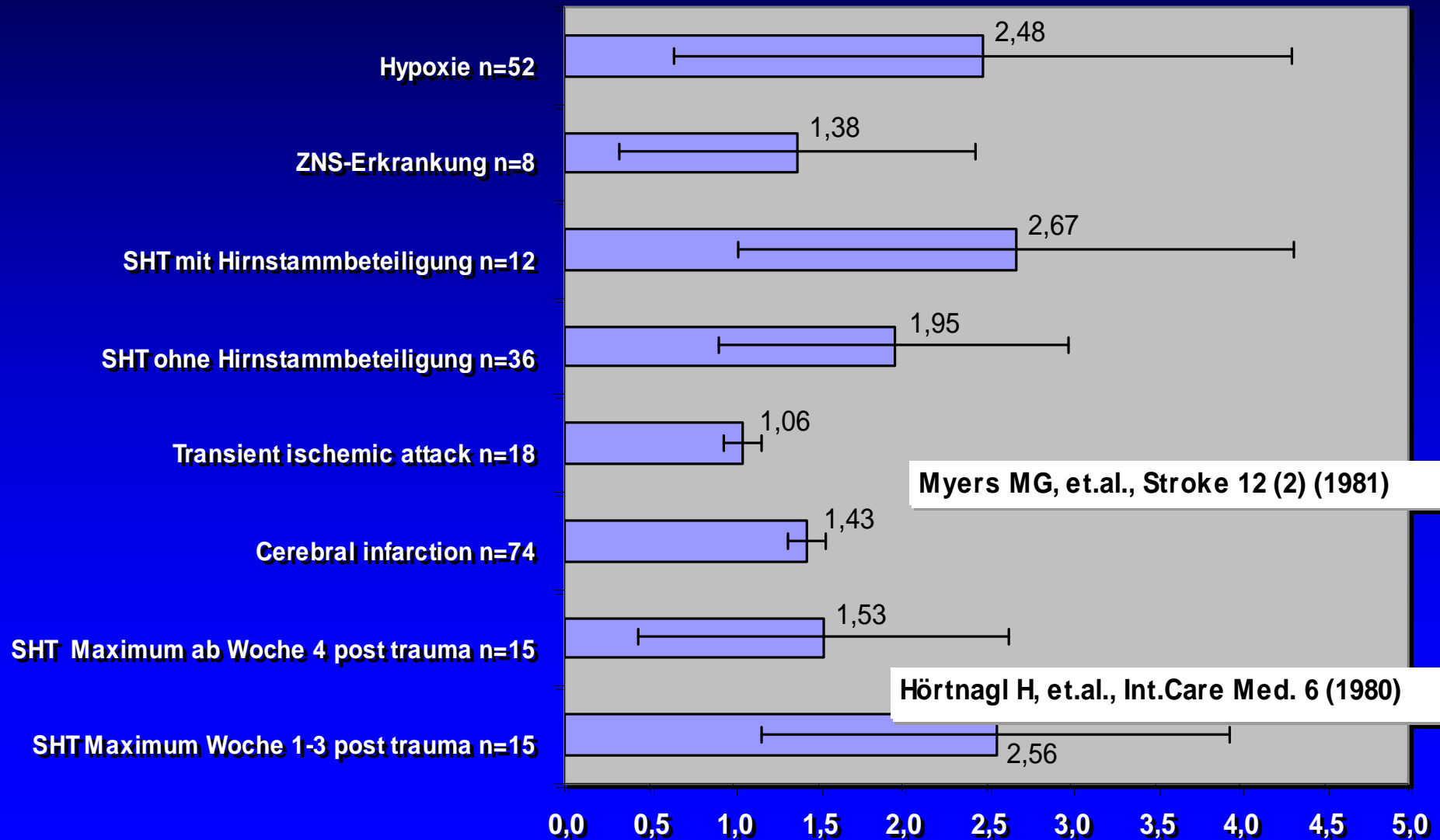
männlich: 41

Alter: 14,1 Jahre, SD: 6,07

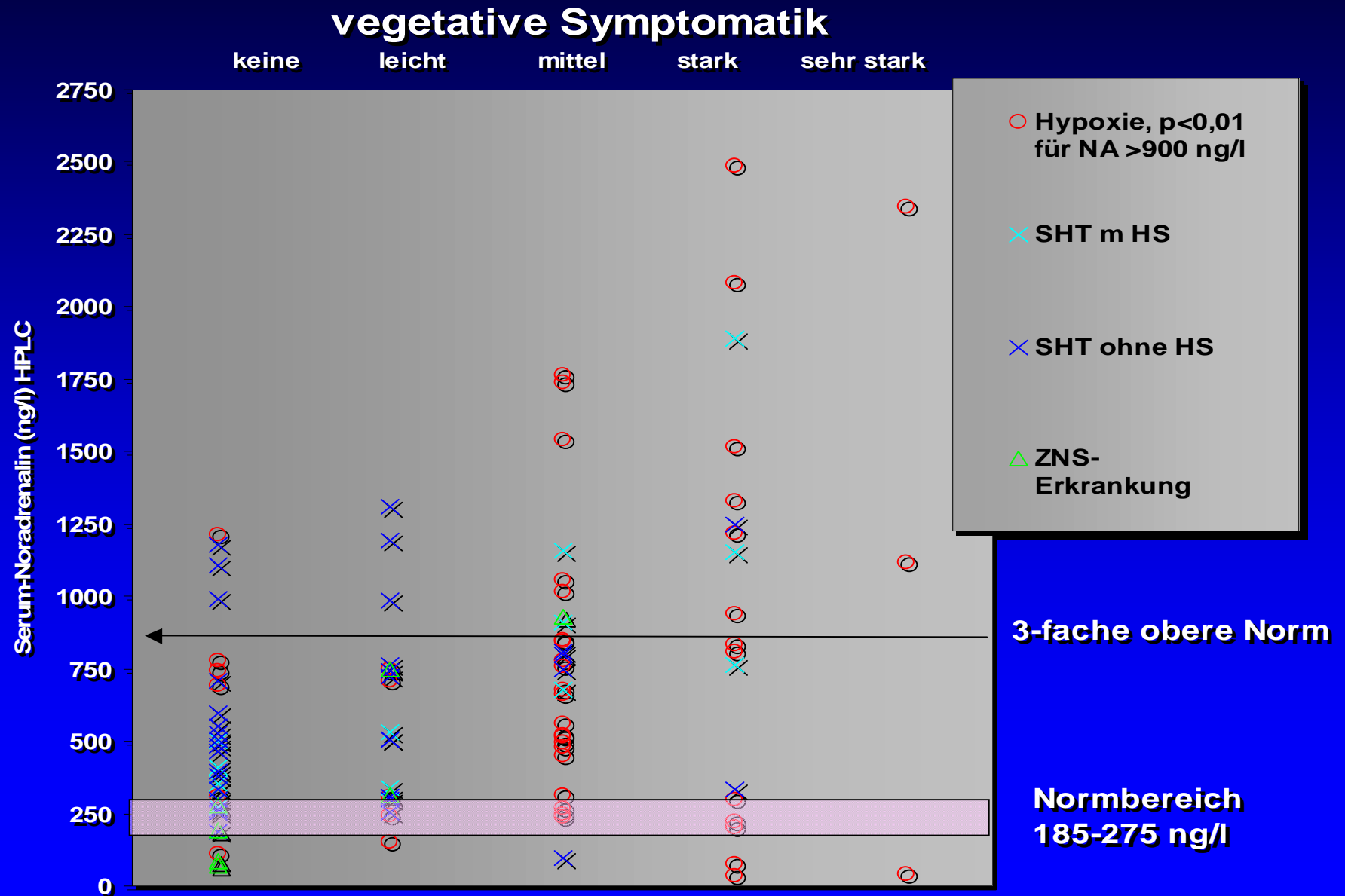
Altersverteilung



Serum-Noradrenalin Normabweichung: Keine Korrelation zu vegetativen Parametern



Serum-Noradrenalin Normabweichung: Korrelation nur nach Hypoxie



1998-1999:

Anzahl Serum-Analysen

von NA, NSE, S-100: 49

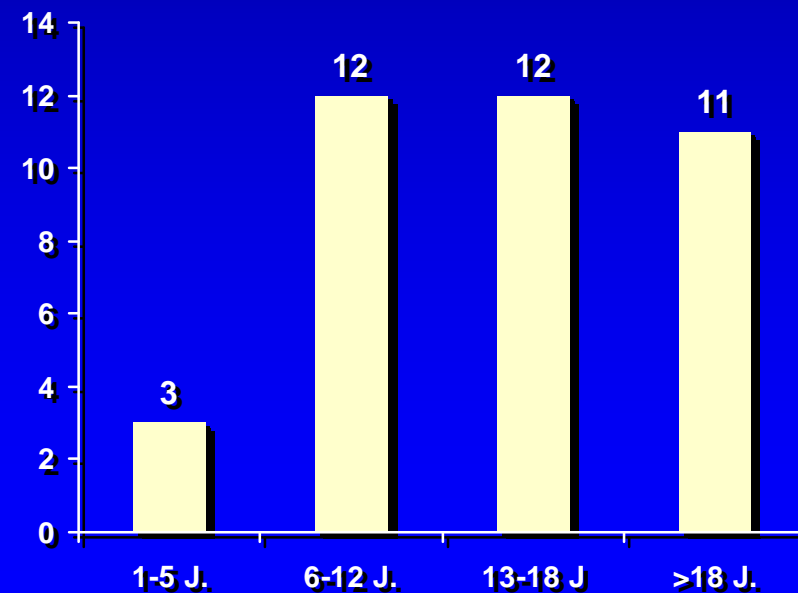
Anzahl Patienten: 38

weiblich: 11

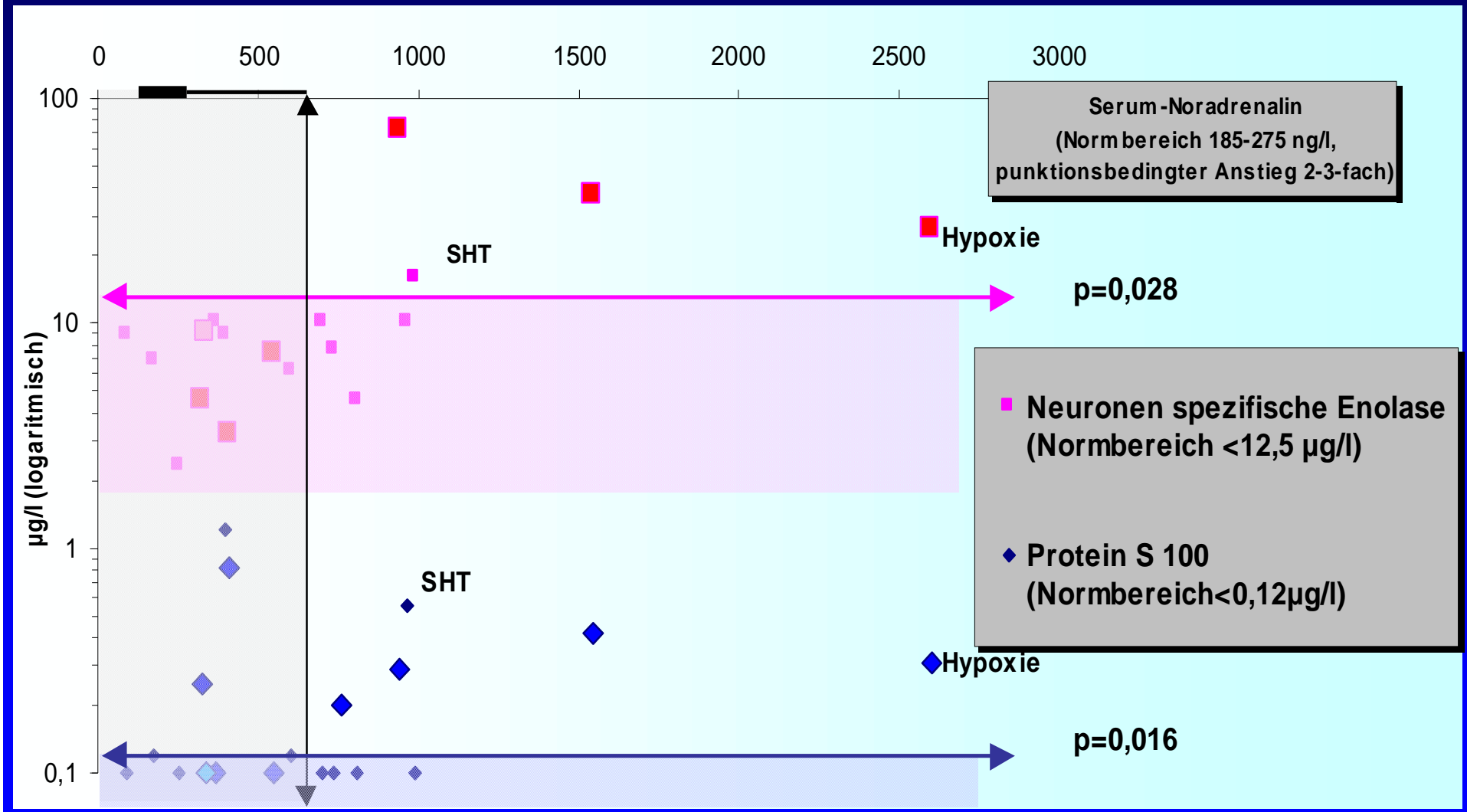
männlich: 27

Alter: 14,8 Jahre, SD: 8,43

Altersverteilung



Ist die Therapie exzessiver vegetativer Entgleisung neuroprotektiv?



Fragestellungen.

- Erklärungsmodelle?
- Marker, Prädiktoren?
- Kausale vs. symptomatische Therapie.
- Zentraler vs. peripherer Therapieansatz.
- Patienten-, Symptom-, Phasenorientiert?

Pharmatherapie Phasen- und Symptomorientiert.

Phase der „Eigendynamik“:

- NA-Dämpfung (Clonidin), on Top sedierend

Phase der „überschießenden Stressreaktion“:

- Anxiolytisch, analgetisch, Tonus modulierend

Pharmatherapie Teil eines Gesamtkonzeptes.

- Interdisziplinär
- multimodal / monomodal
- praktikabel und flexibel
- Fähigkeits- und Teilhabeorientiert

Pharmatherapie Phasen- und Symptomorientiert.

Phase

➤ NA

Phase

➤ An

Pharma

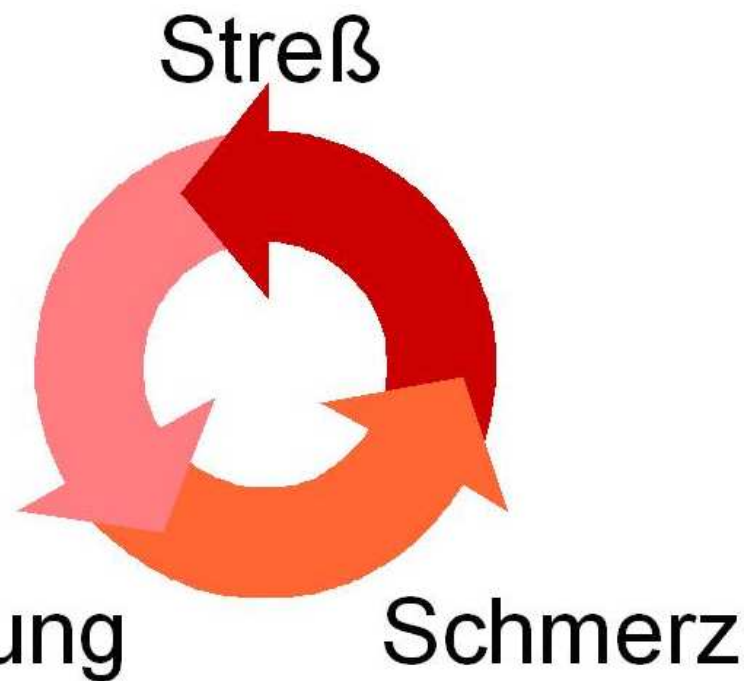
➤ Interco

➤ multir

➤ prakti

➤ Fähigkeits- und Teilhabeorientiert

Der Teufelskreis von



Symptomatisch-supportive Therapie. (Organ-Protektion)

- *Respiratorisches und cardio-vasculäres System*
 - Clonidin, β -Blocker
- *Psychomotorik*
 - Clonazepam, Levomepromazin
- *Flüssigkeits- und Temperaturregulation*
 - Clonidin, supportiv
- *Schmerz, Dystonie*
 - Baclofen intrathekal, Tizanidin, Dantrolene
- *Gastrointestinale Symptome*
 - Scopolamin, PPI, Jejunalsonde

Aktuelle pharmakologische Ansätze.

- Dopaminerges System ↑ (Bromocriptin, Carbidopa)
- Noradrenerges System ↓ (Clonidin) ↑ (Amphetamin, Tricyklika)
- Adrenerges System ↓ (nicht selektiv, Labetalol)
- GABAerges System ↑ (Baclofen, Gabapentin,
spinaler Wirkansatz)

Neuroprotektion.

Akutphase (Dinkel, Hennes 1998)

- Hypothermie?
- Ketamin?
- Ca-Antagonisten?

Neuroprotektion.

Phase der Dysautonomie

- Gabapentin? (Baguley 2007)
- EPO? (Grasso 2007)
- Fasten? (Davis 2008)
- IL 6? (Chiaretti 2008)