

Hirntot oder ...?

Monika Jermann^a, Walter Waespe^b

Fallbeschreibung

Eine 70jährige Frau wurde notfallmässig eingewiesen, nachdem sie nachts beim Gang zur Toilette stürzte und nicht mehr gehfähig war. Neben einer Dysarthrie hatte sie symmetrische, akrodistal betonte Parästhesien. Zwei Tage vor der Einweisung litt sie unter sehr starken Schulter- und Thoraxschmerzen sowie Schmerzen im Beckenbereich und in beiden Beinen. Die adipöse Patientin in reduziertem AZ war hyperten (174/118 mm Hg), normokard, afebril, und die Atemfrequenz betrug 14/Min. Im neurologischen Status fanden sich eine diskrete Fazialisparese links, eine Dysarthrie und Dysphagie sowie eine proximal betonte Schwäche aller Extremitäten mit Stehunsfähigkeit. Die Eigenreflexe an den unteren Extremitäten waren nicht auslösbar; an den oberen Extremitäten waren sie mittellebhaft und symmetrisch. Das Babinski-Zeichen war beidseits negativ. Die Sensibilität war intakt. Die Miktion war kontrolliert.

Laborchemisch fanden sich abgesehen von einer Hyperglykämie (Glukose 11,5 mmol/l) und leicht erhöhten Transaminasen (ALAT 64 U/l, ASAT 46 U/l) Normalwerte für Kreatinin, Elektrolyte inklusive Kalzium, CK, LDH, alkalische Phosphatase, Eiweiss, CRP, Quick, TSH, und totales T₄. Es bestand eine Makrozytose bei nachgewiesenem Folsäuremangel. Der HIV-Schnelltest war negativ. Die Borrelien-Serologie war negativ. Die Eiweiss-Elektrophorese zeigte eine leichte relative Gamma-Globulin-Vermehrung von 23,2% (normal 18,2%). Die Immunfixationen bei Beginn und zwei Monate nach Krankheitsbeginn waren unauffällig. Serologisch fand sich ein stark erhöhter Campylobacter-jejuni-Titer (>160) bei negativen Titern für EBV, CMV, Herpes simplex IgM Typ 1 und 2 sowie Varizellen-Virus. Erhöht waren die Titer für Herpes simplex IgG Typ 1 und 2 sowie die Anti-HBc-IgG. In den Stuhlkulturen konnten keine Erreger nachgewiesen werden. Anti-Gangliosid GM1- und GM2-Antikörper (AK) waren positiv, Anti-GQ1b- und Anti-GD1a-AK waren negativ. Die nativ durchgeführte Computertomographie des Schädels zeigte lediglich ein leicht erweitertes Ventrikelsystem. Die Lumbalpunktion erbrachte eine diskrete Pleozytose (13 Zellen/ml; normal <5) und einen leicht erhöhten Eiweissgehalt (0,56 g/l; normal <0,42 g/l). Das Thorax-Röntgenbild und das EKG waren unauffällig.

Verlauf: Innerhalb Stunden nach Hospitalisation war die schlaffe Tetraparese rasch progredient mit Erlöschen auch der Eigenreflexe an den Armen. Die Patientin aspirierte, wurde tachypnoisch (Atemfrequenz 26/Min.) und hypoxämisch, so dass sie 6 Stunden nach Spitaleintritt intubiert und beatmet werden musste. In der Annahme einer entzündlichen Polyradikuloneuropathie Guillain-Barré wurde am ersten Hospitalisationstag eine Behandlung mit Immunglobulinen in der üblichen Dosierung von 0,4 g/kg KG eingeleitet. Als Ausdruck der autonomen Dysregulation traten starke Blutdruckschwankungen auf, welche einer Volumengabe und niedrig dosierten Katecholaminen bedurften. Ebenso kam es zu Bradykardie-Episoden bis 42 Schlägen/Min. sowie Sauerstoff-Sättigungsabfällen. Eine Harnretention trat auf und eine enterale Ernährung wurde begonnen. Eine mögliche Aspirationspneumonie wurde mit Amoxicillin plus Clavulansäure behandelt.

Neurologisch verschlechterte sich das Zustandsbild sehr rasch. Am dritten Hospitalisationstag bestand eine vollständige Tetraplegie sowie eine Plegie der pharyngo-linguo-fazialen und okulo-pupillären Muskulatur mit einer vollständigen beidseitigen Ptosis, einer Ophthalmoplegie in Mittelstellung der Augen und auch bei raschen Kopfbewegungen (Kopfpuls- oder Halmagyi-Test) fehlenden langsamen vestibulären Augenbewegungen sowie einer Pupilloplegie mit mittelweiten und auch auf längere Beleuchtung nicht reagierenden Pupillen. Die Patientin war somit vollständig gelähmt für sämtliche willkürlichen, reflexiven und autonomen Bewegungen. Sie erhielt in Reserve sedierende und relaxierende Medikamente entsprechend den intensiv-medizinischen Notwendigkeiten (Propofol, Midazolam) – in Dosierungen, welche die Plegie nicht bedingten. Ausser einem unklaren Vigilanzzustand wurden *klinisch* alle anerkannten Bedingungen des Hirntodes erfüllt [1]. Paramedizinische Zusatzuntersuchungen mussten zu Hilfe gezogen werden und das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigte eine mittelschwere Allgemeinveränderung mit einer starren Grundaktivität von 5–7 Hz mit intermittierenden bilateral synchronen frontal betonten hochgestellten langsamen Delta-Wellen. Bei Schmerzreizen zeigten sich abortive K-Komplexe, bei passivem Augenöffnen veränderte sich die Grundaktivität nicht. Das EEG konnte jedoch auch nicht sicheren

^a Spital Uster
Medizinische Klinik
(Chefarzt Dr. M. Spiegel)
Brunnenstr 42
CH-8610 Uster

^b Neurologie-Praxis
Prisma Ärztezentrum
Spital Zollikerberg
Trichtenhauserstr 12
CH-8125 Zollikerberg

Korrespondenz:
Frau Dr. med. M. Jermann
Dept. Innere Medizin,
Abt. Onkologie, USZ
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Aufschluss geben über den Vigilanzzustand. Eine Komplikation wurde in Betracht gezogen (siehe Kommentar).

Nach sechs Tagen vollständiger Plegie konnte die Patientin zunehmend ihren Kopf bewegen bei noch vollständiger Ptose, so dass eine einfache Kommunikation über diese Kopfbewegungen möglich war. Sedierende und relaxierende Medikamente waren nicht mehr notwendig. Nach sieben Wochen wurde mit der Tubusentwöhnung begonnen. Tagsüber atmete die Patientin spontan, nachts traten Atempausen bis zu 20 Sekunden auf. Selbst zwei Monate nach Erkrankungsbeginn traten noch Hypotonien und rezidivierende Atempausen auf, welche eine intermittierende Beutelbeatmung und CPAP-Beatmungen notwendig machten – vereinbar mit einer autonomen Kreislauf- und Atemdysregulation.

In den im Zustand der vollständigen Plegie wiederholt durchgeführten elektroneurographischen und elektromyographischen Untersuchungen konnte von verschiedenen Nerven weder ein motorisches noch ein sensibles Summenpotential (letzteres auf der Intensivstation nicht sicher zu beurteilen) abgeleitet werden. Es zeigten sich massenhaft pathologische Spontanpotentiale. Visuell- oder akustisch-evozierte Potentiale wurden nicht untersucht.

Katamnese: Fünf Monate nach Krankheitsbeginn konnte die Patientin mit Hilfe stehen. Die Okulomotorik war intakt, die Lichtreaktion der asymmetrischen Pupillen war träge. Nach wie vor bestand eine beträchtliche beidseitige Facialisparesie, die Patientin konnte knapp die Augen schliessen. Bei einer distal betonten Parese der Arme konnte sie mit Hilfe von Spezialwerkzeugen knapp selbständig essen. Quälend waren brennende Dysästhesien an den Fingerspitzen. Die Füße konnten nicht bewegt werden. Elektromyographisch waren die Muskeln der Unterschenkel vollständig denerviert, im M. biceps konnten wenige kleinamplitudige und polyphasische Potentiale als Zeichen der Reinnervation abgeleitet werden.

Zwei Jahre nach Erkrankungsbeginn konnte

die Patientin mit Mühe mit einem Bockchen 50 m gehen.

Interessanterweise gab sie an, dass sie sich an die initialen drei Monate der Hospitalisation und damit auch an ihren Aufenthalt auf der Intensivstation überhaupt nicht zu erinnern vermöge, obwohl damals auf Grund ihrer adäquaten Antworten mit Kopfbewegungen auf einen normalen Wachzustand geschlossen werden konnte.

Kommentar

Kürzlich wurden von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) die revidierten Richtlinien zur Feststellung des Todes publiziert [1]. Es wird auf Seite 1388 betont, dass Vorsicht geboten ist bei der Todesfeststellung wenn ein «klinischer Verdacht auf eine Infektion des Nervensystems, insbesondere eine Polyradikulitis cranialis vorliegt». Anhand unseres Fallbeispiels möchten wir zeigen, wie berechtigt diese Bemerkung bei Vorliegen einer «locked-in»-Variante der Guillain-Barré-Polyradikuloneuropathie ist.

Wir beschreiben eine 70jährige Patientin mit einer initial typischen Guillain-Barré-Symptomatik (GBS), welche sich rasch zu einer vollständigen Lähmung sämtlicher willkürlicher und reflexiver motorischer Funktionen inklusive einer Ophthalmo- und Pupilloplegie entwickelte. Klinisch – ausser einer unklaren Vigilanz – entsprach der Zustand demjenigen eines Hirntodes. Elektroenzephalographisch war die Situation vereinbar mit einem komatösen oder einem «locked-in»-Zustand. Welche Situation vorgelegen hat, konnte auch retrospektiv nicht geklärt werden, da die Patientin jegliche Erinnerung auch an eine längere Zeitperiode verneinte, während der ihre kommunikativen Äusserungen mit den ihr im Laufe der Erholung zur Verfügung stehenden motorischen Funktionen als adäquat beurteilt wurden. Die Genese der mehrwöchigen anterograden Amnesie ist unklar, Benzodiazepine können jedoch ausgeschlossen werden. Wir sind nicht in der Lage, Angaben darüber zu machen, ob bei unserer Patientin eine zentrale Mitbeteiligung vorgelegen hat, wie sie histopathologisch im Hirnstamm beim GBS und immunocytochemisch im Kleinhirn bei der Miller-Fisher-Variante (mit Anti-GQ1b-Positivität) beschrieben worden ist [2].

Das Bild des GBS mit kompletter Plegie kann als eine zusätzliche Variante betrachtet werden. Allerdings überschneiden sich das klassische ascendierende GBS und seine Varianten zunehmend und das Krankheitsbild wird komplexer, da auch extrapyramidale Symptome beschrieben worden sind (Tabelle 1). Eine vollständige durchgehende Lähmung beim GBS ist jedoch sehr selten, da wir in der Literatur nur einige

Tabelle 1. (Sub)akute Guillain-Barré(GB)-Varianten.

- Primär demyelinisierende, distal betonte (senso-)motorische Variante (Klassisches Guillain-Barré-Syndrom)
- Kraniale Variante: Miller-Fisher-Syndrom
- Primär axonale motorische Variante (akute motorische atonale Neuropathie, AMAN)
- vorwiegend sensibel-ataktische Variante
- dysautonome Variante
- segmentale Variante mit vor allem Plexopathien
- pharyngo-zerviko-brachiale Variante mit Ptosis
- «locked-in»-Variante

Tabelle 2. Differentialdiagnose der (sub)akuten generalisierten und/oder bulbären Parese peripheren Ursprungs (neurogen, synaptisch, myogen).

Generalisierte Parese	Bulbäre Parese mit/ohne Ophthalmoplegie
Guillain-Barré mit Varianten	Miller-Fisher-Variante des GBS
hepatische Porphyrie	Poliomyelitis
Poliomyelitis	Botulismus
Botulismus	Diphtherie
Diphtherie	Myasthenia gravis
Myasthenia gravis, cholinerge oder myasthene Krise (Medikamente)	zephaler Tetanus mit Tetanie/Parese
Lambert-Eaton myastheniformes Syndrom	Schlangentoxine (Bungarotoxine)
Polymyositis	Meningitis verschiedener Ursache
Toxine: Thallium, Organophosphate, Blei (Extensoren bevorzugt)	Meningokarzinose
Medikamente: Clofibrat, Statine, Heroin, Aminoglykoside	
Hypermagnesiämie	
primäre/sekundäre Dyskaliämien	
Hyperkalzämie	
thyreotoxische Krise	
Myopathien, verschiedene	

wenige Einzelfallberichte finden konnten, in welchen der klinische Zustand der Patienten jeweils als «total locked-in state», «locked-in coma», oder als «mistaken as brain stem death» beschrieben worden ist [3–5]. Klinisch fand sich bei den beschriebenen Patienten dasselbe Bild inklusive der autonomen Dysregulation wie bei unserer Patientin. Über den Vigilanzzustand wurden praktisch keine Angaben gemacht; zwei Patienten wurden als komatös beschrieben. Das EEG zeigte einen Alpha-Grundrhythmus mit in der Regel fehlender Reaktion auf Schmerzreize oder es wurde als vereinbar mit einem Alpha-Koma beurteilt.

Der fehlende Nachweis von Anti-Gangliosid-GQ1b-Antikörpern bei unserer Patientin ist bemerkenswert, da bei den GB-Varianten mit okulomotorischer Mitbeteiligung diese sehr oft positiv sind. In ca. 90% der Fälle mit einem klassischen Miller-Fisher-Syndrom (Ophthalmoplegie, Ataxie, Areflexie) sind die Anti-GQ1b-IgG-Antikörper im Serum positiv. In den paranodalen Abschnitten der Augenmuskelnerven sollen GQ1b-Ganglioside in hoher Konzentration vorhanden sein. Der häufigste infektiöse Erreger assoziiert mit einem GBS ist der *Campylobacter jejuni*, da Lipopolysaccharide seiner Hüllen gemeinsame Epitope haben mit Gangliosiden, spez. GM1 und GQ1b peripherer Nerven.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten stellten sich bei unserer 70jährigen Patientin nach der Entwicklung der initial als typisch imponierenden Guillain-Barré-Symptomatik zu einer unüblichen, kompletten Plegie inklusive sämtlicher Hirnnerven mit dem klinischen Bild des Hirntodes (Tabelle 2). Wir dachten an eine Fehl-

diagnose, an eine Komplikation mit einem Hirnstamminsult wegen einer Basilaristhrombose bedingt durch ein Hyperviskositätssyndrom nach einer parenteralen Gammaglobulintherapie [6] oder an eine Hirnstamm-Encephalitis [7]. Die nosologische Entität der Bickerstaff-Enzephalitis, bei welcher Anti-GQ1b-AK nachweisbar sind, ist unklar. Aufgrund der sensiblen Störungen und der elektrodiagnostischen Untersuchung entfiel eine synaptische Störung wie eine Myasthenie oder ein Botulismus. Ein Botulismus ist durch eine deszendierende Schwäche beginnend mit Schluckstörungen und einer Ophthalmoplegie sowie durch Mundtrockenheit charakterisiert. Bei einer jüngeren Patientin mit initial eventuell abdominalen Beschwerden, einer rasch progredienten Tetraparese und selten auch einer Ophthalmoplegie mit komatösem Zustand muss an eine hepatische Porphyrie gedacht werden. Charakteristisch für eine diphtherische Polyneuropathie ist eine deszendierende, zweiphasige und deutlich langsamer progrediente Parese mit in etwa 10% der Fälle auch einer Ophthalmoplegie.

Schlussfolgerung: Die von der SAMW kürzlich in revidierter Fassung vorgelegten Hirntod-Kriterien müssen strikte beachtet werden, da klinische Situationen mit Plegien bestehen, die nicht eindeutig zu beurteilen sind. Solche Situationen, die infolge einer durchgehenden cephalo-caudalen Plegie wie bei unserer Patientin mit einer «locked-in»-Guillain-Barré-Variante bzw. infolge einer zephalen Plegie einen Ganzhirn-Tod bzw. einen Hirnstamm-Tod vortäuschen, sind allerdings sehr selten.

Literatur

- 1 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Medizinisch-ethische Richtlinien zur Feststellung des Todes mit Bezug auf Organtransplantationen. Schweiz Aerztezeitung 2002; 83: 1386-1402.
- 2 Maier H, Schmidbauer M, Pfausler B, Schmutzhard E, Budka H. Central nervous system pathology in patients with the Guillain-Barré syndrome. Brain 1997; 120: 451-464.
- 3 Hassan T, Mumford C. Guillain-Barré syndrome mistaken for brain stem death. Postgrad Med J 1991; 67: 280-281.
- 4 Carroll WM, Mastaglia FL. 'Locked-in coma' in postinfective polyneuropathy. Arch Neurol 1979; 36: 46-47.
- 5 Coad NR, Byrne AJ. Guillain-Barré syndrome mimicking brainstem death. Anaesthesia 1990; 45: 456-457.
6. Byrne NP, Henri JC, Herrmann DN, Abdelhalin AN, Shrier DA, Francis CW, Powers JM. Neuropathologic findings in a Guillain-Barré patient with strokes after IVIg therapy. Neurology 2002; 59: 458-461.
7. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi J, Miyatake T. A immunologic abnormality common to Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher's syndrome. J Neurol Sciences 1993; 118: 83-87.