

Verwendung der Betablocker beim traumatischen apallischen Syndrom

Franz Gerstenbrand
Johann M. Hackl
Erick Rimpl

Mit 4 Abbildungen

Ein traumatisches apallisches Syndrom hat grundsätzlich die Möglichkeit einer Rückbildung [8, 9]. Als Vorstufen des traumatisch apallischen Syndroms sind der Symptomenkomplex des akuten Mittelhirnsyndroms, mitunter auch des Bulbärhirnsyndroms abzugrenzen [7]. Das akute traumatische Mittelhirnsyndrom ist praktisch in allen Fällen Folge einer sekundären Hirnstammschädigung infolge einer tentoriellen Herniation, bedingt durch eine supratentorielle Volumsvermehrung mit Massenverschiebung. Bei der sekundären akuten Mittelhirnsymptomatik lassen sich vier Entwicklungsphasen abgrenzen. Bei einseitig überwiegender tentorieller Einklemmung entwickelt sich ein Mittelhirnsyndrom mit Lateralisation [4, 7]. Bei Fortbestehen der supratentoriellen Volumsvermehrung und Massenverschiebung stellt sich nach Eintreten der foraminellen Herniation ein Bulbärhirnsyndrom ein. Die einzelnen Phasen des akuten Mittelhirn- und Bulbärhirnsyndroms können durch die Bewußtseinslage, Körpermotorik und Haltung, durch die Hirnstammreflexe, die vestibulo-oculären Reflexe und die vegetativen Parameter, wie die Atmung, abgegrenzt werden.

Ein akutes traumatisches Mittelhirnsyndrom kann sich innerhalb weniger Tage nach dem Auftreten völlig ohne schwerwiegende Restzustände zurückbilden oder es kann sich über ein Übergangsstadium, das in drei Phasen verläuft, das Vollbild des traumatischen apallischen Syndroms entwickeln (1). Die Rückbildung aus dem Vollbild des apallischen Syndroms durchläuft einzelne Remissionsstadien mit einer charakteristischen Symptomatik. Nach unserer Erfahrung sind 8 Phasen abzugrenzen, die zur vollständigen Rückbildung oder zu einem Defekttadium führen [8, 9].

Das Vollbild des apallischen Syndroms zeigt eine Reihe charakteristischer Symptome [8]. Der Patient ist im Coma vigile, d. h. er ist wach, ohne Bewußtseinsinhalte, er hält die Augen über längere Zeit offen, hat aber nicht die Fähigkeit, Objekte zu fixieren und diesen zu folgen. Der Drohreflex ist nicht auslösbar. Der Schlaf-Wachrhythmus ist ermüdungszeitlich reguliert. Auf sensible Reize setzt eine Primitivmotorik ein. Emotionelle Reaktionen sind nicht nachweisbar. Die Augenbewegungen sind langsam und saccadierend. Der Patient befindet sich in einer sympathischen Reaktionslage, die durch Schmerzreize im Sinne einer „emergency reaction“ verstärkt wird.

Die Überaktivität des Sympathikus, die sich zunächst im Anstieg der Pulsfrequenz zeigt, verursacht unter anderem eine Erhöhung der Stoffwechsellage, wodurch der früher obligate Marasmus zum Teil erklärbar ist [13, 14, 18]. Zur Verhinderung des Marasmus und seiner Folgen, wie Decubitus, vor allem aber auch von Tertiärschäden, wie Poly-Neuro- und Myelopathien und sekundäre Encephalopathien wurde in die Behandlung des apallischen Syndroms zunächst die Hyperalimentation eingeführt [10, 14, 2, 3, 11, 13, 22, 24]. Trotz Energiezufuhr von 20 MJ und mehr waren aber bei einem Teil der Patienten weitere Abmagerung und trophische Störungen zu beobachten.

Von der Arbeitsgruppe HAIDER et al. [13] konnte 1975 festgestellt werden, daß die Überaktivität des Sympathikus mit stark erhöhten Katecholaminwerten im

Harn und mit einer Steigerung des Stoffwechsels verbunden ist. Der Arbeitsgruppe HÖRTNAGL et al. [18] war es möglich, erhöhte Katecholaminausschüttungen im Plasma (Abb. 1) nachzuweisen. Mit dem Auftreten des Übergangsstadiums zum apallischen Syndrom und der Erhöhung der Plasmakatecholamine ist ein Anstieg der Pulsfrequenz zu beobachten. Die Frequenz steigt im weiteren Entwicklungsverlauf an bzw. bleibt über dem altersentsprechenden Normwert (Abb. 2).

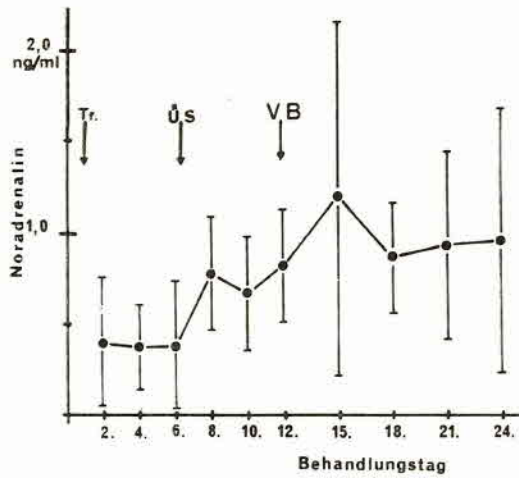


Abb. 1. Noradrenalin-Plasmaspiegel im akuten traumatischen Mittelhirnsyndrom (Tr. = Trauma), im Übergangsstadium (ÜS) zum Vollbild und im Vollbild (VB) des traumatischen apallischen Syndroms. Signifikanter Anstieg bei Entwicklung des Übergangsstadiums. Aus: Hackl, J. M.: Stoffwechsel und Kreislaufstörungen beim schweren Schädelhirntrauma mit sekundären Hirnstammschäden und deren Therapie (VLE-Verlag, Erlangen; im Druck).

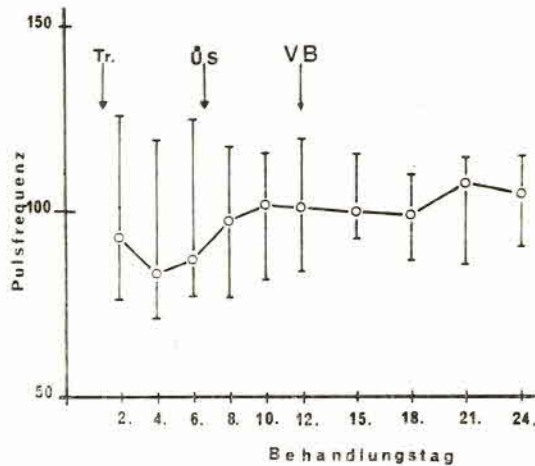


Abb. 2. Verhalten der Pulsfrequenz im akuten traumatischen Mittelhirnsyndrom (Tr. = Trauma), im Übergangsstadium (ÜS) zum Vollbild und im Vollbild (VB) des apallischen Syndroms. Frequenzanstieg als Symptom des Übergangsstadiums. Aus: Hackl, J. M.: Stoffwechsel und Kreislaufstörungen beim schweren Schädelhirntrauma mit sekundären Hirnstammschäden und deren Therapie. (VLE-Verlag, Erlangen; im Druck).

Diese Untersuchungsergebnisse über die erhöhte Noradrenalinausschüttung führten direkt zur Verwendung der Beta-Blocker in der Therapie des apallischen Syndroms (Tab. 1). Die Überaktivität der erhöhten peripheren Plasmanoradrenalinssekretion kann zusätzlich mit einem adrenergen Neuronen-Blocker, dem Debrisoquine (Declinax®) gehemmt werden [4, 6, 12, 17, 18, 23].

Tabelle 1. Wirkungen der Beta-Blockade auf Kreislauf und Stoffwechsel. Übersichtliche Zusammenstellung

1. Gefäße (Arteriole):	Tonisierung (überwiegend muskulär).
2. Herz:	Senkung der Frequenz mit Verkürzung der Überleitungszeit, Verminderung des O ₂ -Verbrauchs.
3. Kohlehydratstoffwechsel:	Senkung der Glykogenolyse, Verminderung der Gluconeogenese, Potenzierung der Insulinwirkung.
4. Fettstoffwechsel:	Verminderte Lipolyse.
5. Proteinstoffwechsel: ?	(STH-Stimulation durch Argininhydrochlorid erhöht).

Ein Beispiel über die Entwicklung des neurologischen Zustandsbildes, des Anstieges der Pulsfrequenz und des Noradrenalins mit dem Auftreten des apallischen Syndroms und über die Wirkung des vorher erwähnten Therapieschemas bietet der Fall eines 19jährigen Patienten (Abb. 3) mit einem apallischen Syndrom, das sich aus einem Mittelhirnsyndrom III entwickelt hat. Im Übergangsstadium zum apallischen Syndrom war ein signifikanter Anstieg von Pulsfrequenz und des Noradrenalinspiegels zu beobachten. Mit dem Einsetzen der Beta-Blockertherapie gelang es, die Herzfrequenz zu vermindern. Nach einer Kombination mit Debrisoquine (Declinax®) konnte ein weiteres Absinken von Herzfrequenz und des Plasmanoradrenalins beobachtet werden. Nach Absetzen des adrenergen Neuronenblockers im Remissionsstadium des traumatischen apallischen Syndroms kam es zu einem neuerlichen Anstieg des Noradrenalinspiegels.

EKG-Verlaufskontrollen zeigten in den Phasen des akuten traumatischen Mittelhirnstadiums zumeist unauffällige Kurvenverläufe. Im Übergangsstadium und im Vollbild des apallischen Syndroms konnten in der Gruppe der mit Beta-Blocker behandelten Patienten jedoch deutlich weniger pathologische EKG-Veränderungen (5, 18, 21) beobachtet werden, als in der unbehandelten Vergleichsgruppe.

Der mit Beta-Blockertherapie behandelte Patient benötigt bei vergleichbarer Energiezufuhr und vergleichbaren Blutglukosewerten bedeutet weniger Insulin zur Abdeckung (Abb. 4). Dies stimmt auch mit zahlreichen Literaturangaben überein, wonach bei gleichzeitiger Gabe von Beta-Blockern und Insulin die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins verstärkt wird [6, 12, 15, 17, 23]. Die Beta-Blocker bewirken gleichzeitig durch die Hemmung der Glykogenolyse eine Erhöhung des Glykogengehaltes im Gehirn und in der Skelettmuskulatur.

Unter ausreichender Fettzufuhr steigen auch die anfänglich durch das Trauma und die Postaggressionsphase erniedrigten Triglyceride wieder an und erreichen normale Werte, wobei die Patienten mit Beta-Blockertherapie einer raschere Nor-

malisierungstendenz aufweisen. Durch den Katecholaminanstieg wird eine Mobilisierung der freien Fettsäuren beobachtet, die durch die Beta-Blockertherapie verhindert werden kann [14, 20]. Durch die Gabe von Beta-Blockern können somit

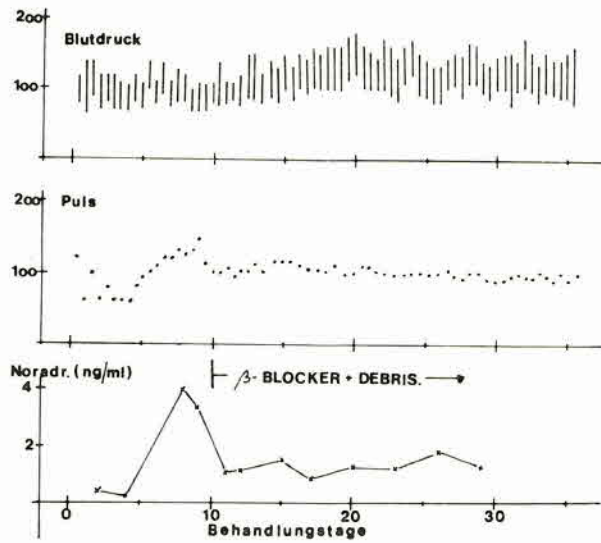


Abb. 3. Blutdruck, Pulsfrequenz und Noradrenalin – Plasmaspiegel unter dem Einfluß eines kombinierten Beta-Blocker und Debrisoquine-Therapie bei einem 19jährigen Patienten. Frequenz und Noradrenalinanstieg mit Entwicklung des Übergangsstadiums zum apallischen Syndrom, unter Beta-Blocker und Debrisoquine-Abfall des Noradrenalin-Spiegels und der Frequenz.

Aus: Hackl, J. M. et al.: Verwendung von Beta-Blockern beim apallischen Syndrom [12].

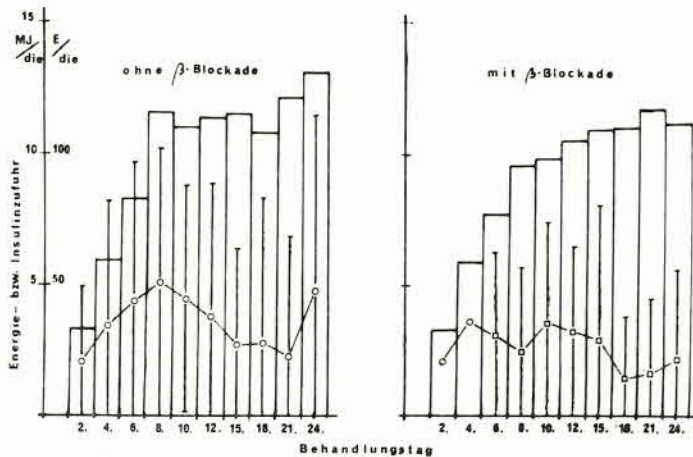


Abb. 4. Einfluß der Beta-Blockade auf den Insulin- und Energiebedarf. Zur Abdeckung gleichwertiger Energiemengen signifikant weniger Insulin notwendig.

Aus: Hackl, J. M.: Stoffwechsel und Kreislaufstörungen beim schweren Schädelhirntrauma mit sekundären Hirnstammschäden und deren Therapie (VLE-Verlag, Erlangen; im Druck).

die überschießenden Kreislauffunktionen auf die Norm reduziert, die Glykogenolyse und Lipolyse gehemmt werden (Tab. 1). Ein positiver Effekt auf den Eiweißstoffwechsel konnte bisher allerdings nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden [16].

Die Beta-Blockertherapie muß mit dem Auftreten der Symptomatik zum Übergangsstadium des traumatischen apallischen Syndroms (Primitivmotorik, Augenöffnen usw.) und dem Tachycardieanstieg einsetzen und soweit dosiert werden, daß die Herzfrequenz nach Ausschluß sonstiger Faktoren (Volumenmangel, kardiale Ursachen usw.) unter 100 Schlägen pro Minute liegt. Gelingt dies mit einem nichtselektiv wirkenden Beta-Blocker (Propranolol, Bupranolol, Pindol) allein nicht, so soll zusätzlich ein adrenerger Neuronenblocker, wie Debrisoquin (Declinax® bis 30 mg pro die per os) eingesetzt werden. Zusätzlich bedarf es einer ausgewogenen parenterozentralen Therapie mit genügender Zufuhr von Koencymen und von Spurenelementen.

Zusammenfassung

Mit dem Einsatz der Beta-Blocker in der Therapie des apallischen Syndroms gelingt es in den meisten Fällen, die bei den sonstigen therapeutischen Verwendungen der Beta-Blocker zu vernachlässigenden Wirkungen auf den Stoffwechsel im Sinne einer Hemmung der Muskelglykogenolyse und der peripheren Lipolyse therapeutisch zu nutzen. Durch die Beta-Blockertherapie und vervollständigt durch die Gabe eines adrenergen Neuronenblockers, kann bei Patienten im traumatischen apallischen Syndrom die Überaktivität des Sympathikus gehemmt und damit Kreislauf und Stoffwechsel normalisiert werden. Als Konsequenz der Beta-Blockertherapie zeichnen sich bereits bessere Rehabilitationsergebnisse ab.

Резюме

Герстенбранд, Хакл, Румпл: Применение бета-блокаторов при травматическом апаллическом синдроме.

При применении бета-блокаторов в лечении апаллического синдрома в большинстве случаев удается терапевтически использовать их действие на обмен веществ в смысле подавления мышечного гликогенолиза и периферического липолиза, которым пренебрегают при других видах терапевтического применения. Лечение бета-блокаторами, дополняемое в ведении адренергического блокатора нейронов, позволяет подавить у больных с травматическим апаллическим синдромом чрезмерную активность симпатической иннервации и нормализовать, тем самым, кровообращение и обмен веществ. Следствием терапии бета-блокаторами являются уже улучшившиеся результаты реабилитации.

Summary

Gerstenbrand, Hackl, Rumpf: Use of Betablockers in the Traumatic Apallic Syndrome.

In most cases, the application of beta-blockers in the treatment of the apallic syndrome permits to make therapeutic use of the effects on metabolism in the sense of an inhibition of the muscloglycogenolysis and the peripheral lipolysis which are neglected in other therapeutic applications of beta-blockers. By means of the beta-blocker therapy and supplemented

by the administration of an adrenergic neuron blocker, the overactivity of the sympathetic nervous system in patients with a traumatic apallic syndrome can be inhibited and thus circulation and metabolism normalised. As a consequence of the beta-blocker therapy, better rehabilitation results are already appearing in outlines.

Literatur

1. Avenarius, H. J., Gerstenbrand, F.: The transition stage from midbrain-syndrome to the apallic syndrome. In: The Apallic syndrome. Hrsg.: Dalle Ore G., Gerstenbrand, F., Lücking, C. H., Peters, G. u. Peters, U. H., Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (1977) 22.
2. Balzereit, F., Lawin, P.: Das Schädel-Hirn-Trauma. In: Lawin P.: Praxis der Intensivbehandlung. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1976.
3. Bauer, B. L., Pia, H. W.: Parenterale Ernährung in der Neurochirurgie. In: Infusionstherapie, Hrsg. von K. Lang u. MA, Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Bd. 13, Springer, Berlin, 1966.
4. Binder, H., Gerstenbrand, F., Hackl, J. M.: Behandlungsprobleme bei komatösen und schwer bewußtseinsgetrübten Kranken. In: Neurologische und psychiatrische Therapie. Hrsg. von K. A. Flügel, Perimed-Verlag Erlangen 1979 (333).
5. Connor, R. C.: Heart damage associated with intracranial lesion. Brit. Med. J. **3** (1968) 29.
6. Day, J. L.: The metabolic consequences of adrenergic blockade: a review. Metabolism **24** (1975) 97.
7. Gerstenbrand, F., Lücking, C. H.: Die akuten traumatischen Hirnstamm-schäden. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **213** (1970) 264.
8. Gerstenbrand, F.: Das apallische Syndrom. Springer-Verlag, Vienna, New York (1967).
9. Gerstenbrand, F.: The apallic syndrome. In: The apallic syndrome, Hrsg. von Dalle Ore G., Gerstenbrand F., Lücking C. H., Peters, G. u. Peters, U. H.; Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (1977) 14.
10. Gerstenbrand, F., Galati, T.: Die Bedeutung der Ernährung für die Prognose des apallischen Syndroms. In: Parenterale Ernährung. Verlag H. Huber, Bern, Stuttgart, Wien (1972).
11. Gobiet, W.: Intensivtherapie nach Schädel-Hirn-Trauma. Kliniktaschenbücher. Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (1977).
12. Hackl, J. M., Balogh, D., Gerstenbrand, F., Hengl, W., Rumpl, E., Hoppe, H. J., Hörtnagl, H., Brücke, Th.: Verwendung von Beta-Blockern beim apallischen Syndrom. In: Betablocker. Hrsg. v. K. H. Rahn u. A. Schrey, Urban & Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore (1978) 69.
13. Haider, W., Benzer, H., Krystof, G., Lackner, F., Mayrhofer, O., Steinbereithner, K., Irsigler, K., Korn, A., Schlick, W., Binder, H., Gerstenbrand, F.: Urinary Catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage. Europ. J. Intensiv Care med. **1** (1975) 115.
14. Haider, W., Lackner, F., Schlick, W., Benzer, H., Gerstenbrand, F., Irsigler, K., Korn, A., Krystof, G., Mayrhofer, O.: Metabolic changes in the course of severe acute brain damage. Europ. J. Intensiv Care Med. **1** (1975), 19.
15. Hausmann, L., Motzkan, D.: Einfluß von Bupranolol auf Insulinsekretion, Glukosetoleranz und Fettsäuren beim Menschen. In: Betablocker. Hrsg. v. Rahn, K. H. u. MA, Verlag Urban-Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore (1978).

16. Hirth-Schmidt, Raptis, S., Schröder, K.E., Pfeifer, E.F.: Die Wirkung der Beta-Rezeptoren-Blocker Pindolol und Betadrenol auf die durch Arginin und Muskelarbeit induzierte Wachstumshormonsekretion beim Menschen. In: 3. Internat. Donau Symp. Diabet. mell. Hrsg.: Berliner A. Verlag Wilhelm Maudrich; Wien, München, Bern (1974).
17. Hodler, J.: Metabolische Wirkungen der Beta-Blocker. In: Die Betablockergegenwart und -zukunft. Hrsg.: W. Schweizer, Verlag H. Huber; Bern, Stuttgart, Wien (1976).
18. Hörtnagel, H., Hammerle, A.F., Hackl, J.M., Brücke, Th., Rumpf, E.: The activity of the sympathetic nervous system during the course of severe head injury. *J. Intensiv Care Med.* (im Druck).
19. Makowsky, J., Lehr, E.: Parenterale Ernährung in der Neurochirurgie. In: Beiträge zur Infusionstherapie. Bd. 1. Hrsg.: Zöllner N., S. Karger-Verlag; Basel, München, Paris (1978).
20. Pinter, E.J., Pattee, C.J.: Effect of beta-adrenergic blockade on resting and stimulated fat mobilisation. *J. Clin. Endocrin.* **27** (1971) 457.
21. Reichenbach, D.D., Benditt, E.D.: Catecholamine and cardiomyopathie: the pathogenesis and potential importance of myofibrillar degeneration. *Human Path.* **1** (1970) 125.
22. Steinbereither, K.: Spezielle Fragen der künstlichen Ernährung schwerer Schädel-Hirn-Verletzter. Fortschritte der parenteralen Ernährung. Symp. Int. Soc. Parent. Nutr. (1966).
23. Wagner, J.: Beitrag zur Pharmakologie der Beta-Adrenolytika. *Dtsch. med. Wschr.* **95** (1970) 2442.
24. Wesemann, W.: Spezielle Probleme der enteralen und parenteralen Ernährung bei Patienten mit Hirnläsionen. In: Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen Sondenernährung. Bd. 13 der INA, Hrsg.: Eckhard J. u. MA, G. Thieme-Verlag (1978).

Verfasser

Univ.-Prof. Dr. F. Gerstenbrand, Vorstand der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck (Österreich).