

Zerebrale Vasospasmen mit hämodynamischen Infarkten als Komplikation eines HELLP-Syndroms

Winstein beschrieb 1982 bei Schwan-
geren erstmals ein Syndrom aus Hämolyse, definiert durch einen verminderten Serumspiegel des Haptoglobins, und erhöhten Leberenzymen, definiert hauptsächlich durch erhöhte Serumspiegel der Aspartataminotransferase (ASAT) und der Alaninaminotransferase (ALAT), sowie einer Thrombozytopenie unter 100.000/ μ l. Diese typische Trias bezeichnete er als HELLP-Syndrom [7].

Pathophysiologisch kommt es zu einer Mikrozirkulationsstörung mit Endothelschädigung, einer arteriellen Vasokonstriktion, einer gesteigerten Aggregation der Thrombozyten und einer Aktivierung der intravasalen Gerinnung mit Bildung von Mikrothromben [4].

Das HELLP-Syndrom kann zu schweren Komplikationen führen, u. a. zu ischämischen Organbeteiligungen und Blutungen, von denen das subkapsuläre Leberhämatoom mit Ruptur besonders gefürchtet ist. Es geht mit einer perinatalen Mortalität von ca. 15% [9] und einer mütterlichen Mortalität von bis zu 1% einher. An neurologischen Komplikationen wurden Sinusthrombosen, intrazerebrale Blutungen, zerebrale Ödeme sowie intrakranielle Vasospasmen

beschrieben [10]. Die pathophysiologischen Ursachen sind noch nicht abschließend geklärt.

Wir berichten über eine Patientin, die im Rahmen eines HELLP-Syndroms Vasospasmen aller basalen intrakraniellen Arterien mit bilateralen kleinen Endstrominfarkten erlitt.

Fallbericht

Eine 33-jährige Gravida I, Para 0 stellte sich in der 38. Schwangerschaftswoche bei ihrem Hausarzt auf Grund regelmäßiger Wehen vor. Bei einem grenzwertig erhöhten Blutdruck von 140/80 mmHg und generalisierten Ödemen fielen in der Laborkontrolle erniedrigte Thrombozyten von 60.000/ μ l, ein erniedrigter Hämoglobin-gehalt (11,3 g/dl) und ein erniedrigter Haptoglobinwert von weniger als 0,06 g/l (Normwert 0,3–2,0 g/l) bei noch unauffälligen Leberwerten auf. Bei Aufnahme betrug die Thrombozytopenie 47.000/ μ l, die Leberwerte waren unverändert unauffällig. Unter dem Verdacht auf ein beginnendes HELLP-Syndrom wurde daher die Geburt eingeleitet. Bei zunächst normalem Geburtsverlauf kam es im Verlauf zu einem Geburtsstillstand in der Austrei-

bungsperiode, so dass eine dringliche Sectio durchgeführt wurde.

Innerhalb von 8 Stunden post operationem entwickelte die Patientin bei ausgeprägter Hypovolämie eine vorübergehende Anurie mit einem mäßigen Anstieg der Nierenretentionswerte (Kreatinin 167 μ mol/l (Normwert 44–96 μ mol/l)), die sich unter Volumengabe normalisierten. Klinisch fiel eine Somnolenz bei sonst unauffälligem neurologischen Status auf. Auf Grund der Somnolenz, der erniedrigten Thrombozytenwerte, der jetzt erhöhten Leberwerte, der Hämolyse und einer hypertensiven Krise (Werte bis 220 mmHg systolisch), die mit Dihydralazin behandelt wurde, musste die Patientin auf die Intensivstation verlegt werden.

Am 2. postoperativen Tag entwickelte die Patientin trotz der Gabe von Magnesiumsulfat einen Grand-mal-Anfall, auf Grund dessen sie bei persistierender Bewusstseinstrübung intubiert wurde. Das sofort angefertigte Computertomogramm (CT) des Schädelns zeigte keinen pathologischen Befund.

Zum Ausschluss einer zerebralen Sinusthrombose wurde am 3. postoperativen Tag eine Kernspintomographie (MRT) des Schädelns angefertigt (Abb. 1). Auf

Zusammenfassung · Summary

den diffusionsgewichteten Aufnahmen und den quantitativen Diffusionskarten (ADC) zeigten sich bilaterale kleinste Endstrominfarkte im Versorgungsgebiet beider Aa. cerebri mediae. Die MR-Angiographie ergab eine Engstellung aller basalen Hirnarterien (Abb. 2). Dopplersonographisch zeigten sich ebenfalls Vasospasmen aller basalen Hirnarterien, die sich in der digitalen Subtraktionsangiographie (Abb. 3) bestätigten. Eine Subarachnoidalblutung wurde durch eine Liquorpunktion ausgeschlossen. Eine MRT-Verlaufsuntersuchung ergab eine Zunahme der Endstrominfarkte und einen Infarkt im Bereich des Caput nuclei caudati links (Abb. 1).

Auf Grund der Vasospasmen erfolgte eine Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden (100 mg Methylprednisolon) und Nimodipin, worunter die Vasospasmen rückläufig waren (Abb. 4). Am 10. postoperativen Tag konnte die Patientin extubiert werden. Die Thrombozyten und die Leberenzyme hatten sich zu diesem Zeitpunkt wieder normalisiert und die Hämolyse war zum Stillstand gekommen (Abb. 5).

Neurologisch zeigte sich nach Extubation ein mäßig ausgeprägtes Psychosyndrom, eine Gangataxie und eine rechtsbetonte Brady- und Dysdiadochokinese. Am 17. postoperativen Tag wurde neuropsychologisch eine residuale kognitive Leistungsminderung leichten Grades mit Betonung leichter bis mittelschwerer konzentrativer Ausdauerminderungen nachgewiesen.

Drei Monate nach Entlassung war der neurologische und neuropsychologische Befund unauffällig. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich auch die zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten der basalen Hirnarterien vollständig normalisiert.

Diskussion

Das HELLP-Syndrom, bestehend aus erniedrigten Thrombozyten, erhöhten Leberenzymen und einer Hämolyse, wurde erstmals 1982 von Weinstein [24] beschrieben. Das Syndrom kennzeichnet eine schwere Komplikation bei der Präekklampsie. Es tritt zwischen 2 und 7% aller Gestosen auf und ist mit einer erhöhten perinatalen Mortalität und einer erhöhten

Nervenarzt 2003 · 74:1122–1126
DOI 10.1007/s00115-003-1581-7
© Springer-Verlag 2003

S. Harscher · O. W. Witte · U. Möller · G. Bloos · S. O. R. Pfleiderer · C. Terborg

Zerebrale Vasospasmen mit hämodynamischen Infarkten als Komplikation eines HELLP-Syndroms

Zusammenfassung

Neurologische Komplikationen bei Prä- und Eklampsie umfassen Sinusthrombose, intrazerebrale Blutungen, zerebrale Ödeme sowie intrakranielle Vasospasmen. Das HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet)-Syndrom ist eine schwere Form der Eklampsie. Wir berichten über eine 33-jährige Patientin, die nach einer Sectio caesarea einen Grand-mal-Anfall erlitt und auf Grund einer progredienten Bewusstseinstrübung intubationspflichtig wurde. Kernspintomographisch zeigten sich trotz Magnesiumumgabe bilaterale hämodynamische Infarkte sowie eine ausgeprägte Engstellung aller basalen Hirnarterien. In der transkranialen Dopplersonographie und der digitalen Subtraktionsangiographie ergaben sich Vasospasmen aller intrazerebralen Gefäße. Erst unter einer Therapie

mit hochdosiertem Methylprednisolon und Nimodipin waren die Vasospasmen rückläufig. Zunächst bestand ein mittelschweres Psychosyndrom und eine Gangunsicherheit; 3 Monate später hatte sich die Patientin ohne bleibende Defizite erholt.

Zerebrale Vasospasmen können beim HELLP-Syndrom zu ausgeprägten hämodynamischen Infarkten führen. Therapeutisch sollte daher Magnesium, Kortikosteroide und Nimodipin gegeben werden, was bei unserer Patientin zu einem Rückgang der Vasospasmen führte.

Schlüsselwörter

Zerebrale Vasospasmen · HELLP-Syndrom · Hämodynamische Infarkte · Transkraniale Dopplersonographie

Cerebral vasospasm with hemodynamic infarction as a complication of HELLP syndrome

Summary

Sinal thrombosis, intracerebral bleeding, cerebral edema, and cerebral vasospasm are typical neurological complications in pre- and eclampsia. Hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet (HELLP) syndrome is a rare, severe complication of pre-eclampsia. We present the case of a 33-year-old woman with HELLP syndrome. After a cesarean section, generalized epileptic seizure occurred and intubation was necessary due to sustained unconsciousness. Despite magnesium therapy, bilateral hemodynamic ischemic infarctions and narrowing of the circle of Willis were visible on MRI, and vasospasm of all large basal cerebral arteries was confirmed by cerebral angiography and transcranial Doppler sonography. During the following 2 weeks, the cerebral va-

sospasm resolved with application of high-dose methyl prednisolone and nimodipine. After extubation, the patient initially suffered from mild psychosyndrome and ataxia but recovered completely after 3 months. The HELLP syndrome may be complicated by cerebral vasospasm with subsequent hemodynamic strokes. Combined treatment with magnesium, corticosteroids, and nimodipine can be recommended. In our case, this regimen led to resolution of the cerebral vasospasm and complete clinical recovery.

Keywords

HELLP syndrome · Cerebral vasospasm · Hemodynamic infarction · Transcranial Doppler sonography

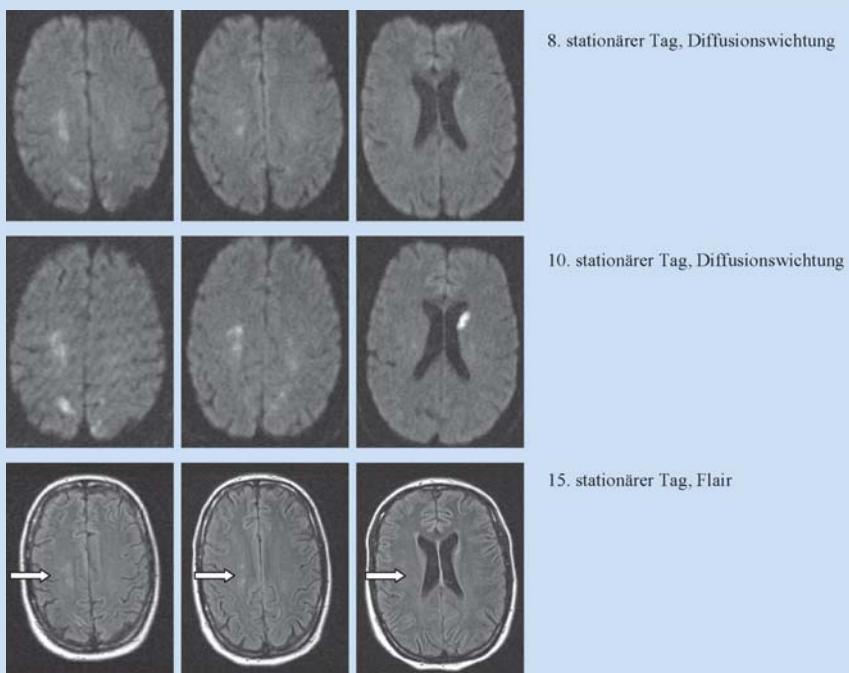


Abb. 1 ▲ Diffusions- und FLAIR-gewichtete kernspintomographische Aufnahmen der 33-jährigen Patientin am 8., 10. und 15. stationären Tag

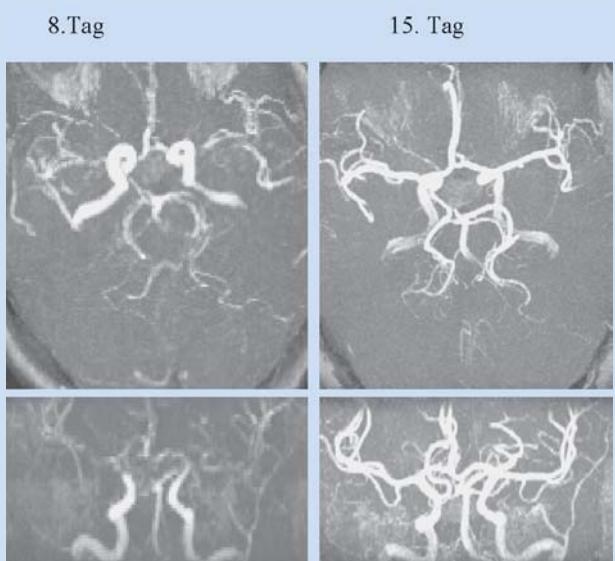


Abb. 2 ▲ MR-Angiographie am 8. und am 15. stationären Tag der 33-jährigen Patientin

mütterlichen Sterblichkeit assoziiert [2, 17, 22].

Die Pathophysiologie des HELLP-Syndroms ist bis heute noch nicht vollständig geklärt [18]. Möglicherweise liegt dieser Erkrankung eine Wechselwirkung mit plazentaren Antigenen zugrunde. Charakteristischerweise kommt es zu einer Endothelschädigung, die mit einem Ungleichgewicht zwischen vasokonstringierenden (Noradrenalin, Thromboxan, Endothelin) und vasodilatierenden Sub-

stanzen (Prostazyklin und NO) vergesellschaftet ist [5, 23]. Diese Substanzen reagieren mit dem Gefäßendothel. So kommt es durch eine erhöhte Produktion des Vasokonstriktors Thromboxan A2 zu vermehrter Thrombozytenaggregation und im Folgenden zu lokalen Vasospasmen und endothelialen Läsionen. Es resultieren ischämische Infarkte in stark perfundierten Organen wie Leber, Niere und Plazenta [19]. Am Gehirn können zerebrale Vasospasmen auftreten, die zu ischämischen

Infarkten führen. Aufgrund erniedriger Thrombozytenzahlen können aber auch intrazerebrale Blutungen auftreten. Außerdem werden durch eine vermehrte Thrombozytenaggregation Mikroinfarkte und fibrinoide Nekrosen der zerebralen Arterien mit petechialen Blutungen und fokalen Ödemen beschrieben [16].

Bei einigen Fällen ließen sich auch dopplersonographisch und angiographisch zerebrale Vasospasmen nachweisen, wobei sich die transkranielle Doppelsonographie für die Verlaufsuntersuchung als Methode der Wahl erwies [8, 10, 11, 12, 20].

Schwangere Patientinnen mit einem HELLP-Syndrom bedürfen einer intensiven Überwachung. Blutdruck, Urinausscheidung und die pathologisch veränderten Laborparameter müssen engmaschig kontrolliert werden. Medikamentös sollte bei allen Patientinnen wie bei der Prä- und Eklampsie prophylaktisch Magnesiumsulfat intravenös gegeben werden [4]. Hypertensive Blutdruckwerte müssen aufgrund des erhöhten Risikos einer mütterlichen Hirnblutung konsequent durch Antihypertensiva gesenkt werden. Empfohlen werden u. a. Dyhydralazin, Urapidil, Kalziumantagonisten (Nimodipin) und β -Blocker. Kortikosteroide sollten vor der 34. Schwangerschaftswoche zur Lungenreifung des Embryos gegeben werden, um ggf. eine vorzeitige Geburt zu ermöglichen. Nach der 34. Schwangerschaftswoche sollte aus mütterlicher Indikation eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfolgen. In einer randomisierten Studie ließ sich darunter ein Anstieg der Thrombozyten, eine Erhöhung der Urinausscheidung und ein Abfall der Leberenzyme nachweisen [14]. Bei in unserem Fall erfolgreicher Therapie mit Magnesiumsulfat, Kortikosterooiden und Nimodipin konnte auf eine ansonsten empfohlene Plasmapherese [15] mit FFP verzichtet werden. Unter intensiver Überwachung und Kontrolle der wichtigsten Laborparameter liegt die perinatale Mortalität unter 15% und die mütterliche Sterblichkeit bei 1% [2, 17, 22]. Zur Therapie der zerebralen Vasospasmen sind Kortikosteroide wirksam, zu Nimodipin liegen keine Daten vor [3].

Differenzialdiagnostisch ist an pathophysiologisch verwandte, seltene Krank-

heitsbilder zu denken: die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Synonym: Moschkowitz-Syndrom), das hämolytisch-urämische Syndrom.

Bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura liegt eine verminderte Aktivität der Von-Willebrand-Faktor spaltenden Protease (ADAMTS 13) vor, die zu einer Anhäufung von so genannten Von-Willebrand-Faktor-Multimeren führt, die eine verstärkte Adhäsion/Aggregation der Thrombozyten mit folgender Mikroangiopathie nach sich zieht. Neben der Thrombozytopenie bei normalem Antithrombin III und einer hämolytischen Anämie sind vor allem neurologische Symptome (ca. 60% der Betroffenen) und Fieber häufig. Das hämolytisch-urämische Syndrom hingegen tritt erst nach der Geburt auf und zeichnet sich durch eine schwere Niereninsuffizienz, eine ausgeprägte Hämolyse und eine Thrombozytopenie aus. Die thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura wird durch Nachweis der ADAMTS 13, das hämolytisch-urämische Syndrom nierenbiopsisch gesichert.

Bei Eklampsie werden darüber hinaus isolierte Vasospasmen ohne HELLP-Syndrom beschrieben, die unmittelbar nach der Geburt bei der Mutter auftreten, auf endogene pressorische Peptide [13, 25] zurückzuführen sind, reversibel und meist ohne bleibende neurologische Defizite sind.

Bei der postpartalen Vaskulopathie oder Angiopathie [21], ist die Pathophysiologie bis heute unklar. Diese beginnt meistens kurz nach einer normalen Geburt und betrifft mehrere Gefäße in unterschiedlichen Territorien. Die Vasospasmen verschwinden nach wenigen Tagen, und die Patientinnen erholen sich fast immer vollständig ohne neurologisches Defizit [1, 6].

Eine Subarachnoidalblutung, die ebenfalls zu Vasospasmen führen kann, muss immer ausgeschlossen werden.

Bei unserer Patientin, die auf Grund eines HELLP-Syndroms Vasospasmen der basalen Hirnarterien mit bilateralen Endstrominfarkten entwickelte, waren die Vasospasmen unter Magnesium, hochdosierten Kortikosteroiden und Nimodipin rückläufig. Es kam zu keiner weiteren Zunahme der Infarkte, und die Patientin er-

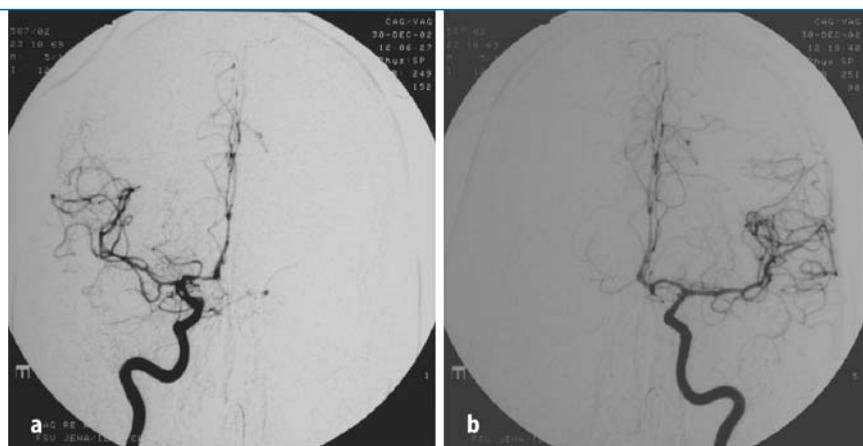


Abb. 3 ▲ Digitale Subtraktionsangiographie der A. carotis interna rechts (a) und links (b) am 9. Tag

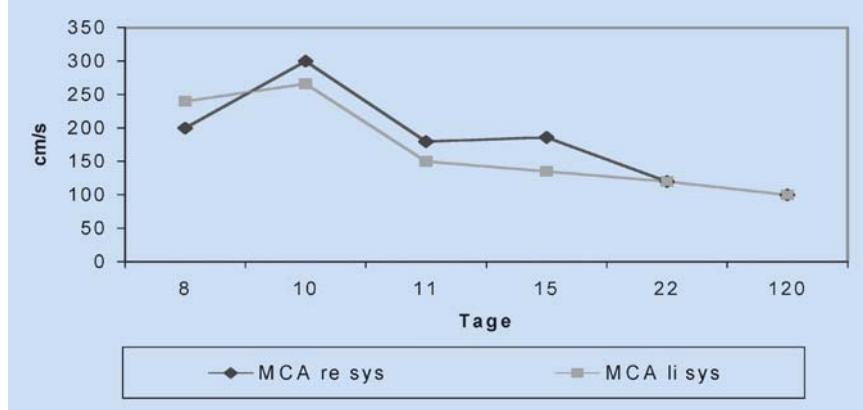


Abb. 4 ▲ Schematische Darstellung der systolischen Blutflussgeschwindigkeit beider Arteriae cerebri mediae (MCA) im Verlauf des stationären Aufenthalts und in der Kontrolle nach 3 Monaten

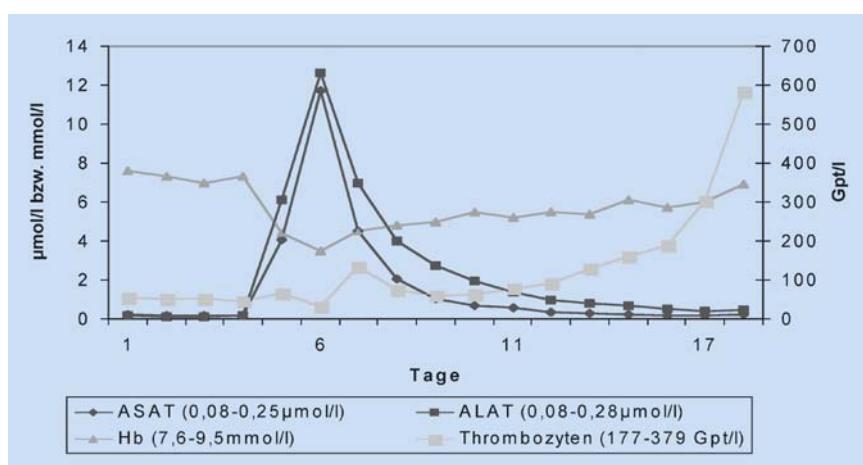


Abb. 5 ▲ Darstellung der typischen Laborveränderungen beim HELLP-Syndrom im Verlauf des gesamten stationären Aufenthalts. Aspartataminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase (ALAT), Hämoglobingehalt (Hb) und Thrombozytenwerte

holte sich innerhalb weniger Wochen vollständig.

Bei Verdacht auf ein HELLP-Syndrom sollte deshalb aus Sicht der Autoren eine Therapie mit Magnesium zur Behandlung

der ekklampischen Anfälle erfolgen, was auch allgemein empfohlen wird. Bei Nachweis von Vasospasmen sollten zusätzlich Nimodipin und Kortikosteroide verwendet werden. In unserem Fall konnte eine

Buchbesprechung

Thomas Flöter, Manfred Zimmermann (Hrsg.)
Der multimorbide Schmerzpatient

Thieme Verlag 2003, 74 S., (ISBN 3-13-133071-6),
39.95 EUR

Der Titel "Der multimorbide Schmerzpatient" verspricht eine inhaltliche Beschäftigung mit einem der gravierendsten Probleme der Schmerztherapie, nämlich die Verknüpfung verschiedenster Erkrankungen aus verschiedenen Fachgebieten in einem Patienten, nämlich dem Schmerzpatienten. Diese Multimorbidität, die einerseits organische Fehlfunktionen und andererseits adaptive Prozesse auf körperlichem und seelischem Gebiet behinhaltet, sowie deren Konsequenzen in der Einbettung des Patienten in der Gesellschaft, sind die Rechtfertigung einer immer interdisziplinär anzusehenden Schmerztherapie. Leider wird in diesem Buch diese Problematik nur unzureichend aufgearbeitet. Ein systematischer Versuch einer organspezifischen Wechselwirkung von körperlichem Symptom und seelischer Reaktion, ggf. auch vor dem Hintergrund der verschiedenen Primärpersönlichkeiten zu geben, wird nicht gemacht.

In den ersten Kapiteln des Buches wird vorwiegend auf den Zusammenhang zwischen Schmerz, Depression und Isolation bzw. die Möglichkeiten einer Schmerztherapie mit Antidepressiva eingegangen. Der weitere Teil des Buches dagegen beschäftigt sich vielmehr mit der Situation der Schmerztherapie in Deutschland, einerseits aus der Sicht der Versorgungslage und andererseits aus der Sicht der ökonomischen Zwänge einer ambulanten Einrichtung zur Therapie von chronischen Schmerzen. Dieser Anteil des Buches hat eine ganz andere Intention, als der Titel des Buches vorgibt. Sicher ist, dass die Versorgung von Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen eine zeitaufwendige Versorgungsmedizin ist, die relativ wenig Platz zur Delegation lässt und dass dieses von den zur Zeit verwendeten Bewertungssystemen, aber auch dem jetzt intendierten DRG-System nur unzureichend abgebildet wird.

Das Buch kann deshalb nur Spezialisten aus dem Gebiet der Schmerztherapie empfohlen werden, die sich einen Überblick über die Einschätzung der Probleme der Schmerztherapie im ambulanten Bereich, wie sie von den seit Jahren tätigen Schmerztherapeuten gesehen wird, schaffen will.

A. Straube (München)

Verschlimmerung der Symptomatik verhindert und ein Rückgang der Vasospasmen bewirkt werden.

Korrespondierender Autor

Dr. S. Harscher

Klinik für Neurologie, Friedrich-Schiller-Universität, Philosophenweg 3, 07740 Jena
E-Mail: Stefan.Harscher@med.uni-jena.de

Literatur

- Chalela JA et al. (2001) Continuous arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging findings in postpartum vasculopathy. *J Neuroimaging* 11(4): 444–6
- D'Anna R (1996) The HELLP syndrome. Notes on its pathogenesis and treatment. *Minerva Ginecol* 48(4): 147–54
- Dittmar G (1999) Neurological spectrum of pre-eclampsia and eclampsia. *Nervenarzt* 70(12): 1098–103
- Dürig P (1997) Schwere Komplikationen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen Eklampsie, HELLP-Syndrom, akute Fettleber. *Gynäkologie* 30(9): 702–711
- Fitzgerald DJ et al. (1987) Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 75(5): 956–63
- Geocadin RG et al. (2002) Intracerebral hemorrhage and postpartum cerebral vasculopathy. *J Neurol Sci* 205(1): 29–34
- Gliemroth J et al. (2000) HELLP syndrome with haemaglobin vasospasm. *J Clin Neurosci* 7(1): 59–62
- Hansen WF et al. (1996) Transcranial Doppler findings of cerebral vasospasm in preeclampsia. *J Matern Fetal Med* 5(4): 194–200
- Harms K et al. (1995) Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. *Am J Perinatol* 12(1): 1–6
- Ito T et al. (1995) MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *Am J Neuroradiol* 16(6): 1344–6
- Kanayama N et al. (1993) Magnetic resonance imaging angiography in a case of eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 36(1): 56–8
- Lewis LK et al. (1988) CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology* 30(1): 59–64
- Lindheimer MD, Katz AI (1989) Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Annu Rev Med* 40: 233–50
- Magann EF et al. (1994) Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 171(4): 1154–8
- Martin JN Jr et al. (1990) Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 162(1): 126–37
- Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K (1996) Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. *Br J Anaesth* 76(1): 133–48
- Rath W, Loos W, Kuhn W (1994) HELLP syndrome. *Zentralbl Gynakol* 116(4): 195–201
- Sibai BM, Kustermann L, Velasco J (1994) Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3(4): 436–45
- Sibai BM et al. (1993) Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 169(4): 1000–6
- Trommer BL, Homer D, Mikhael MA (1988) Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 19(3): 326–9
- Ursell MR et al. (1998) Recurrent intracranial hemorrhage due to postpartum cerebral angiopathy: implications for management. *Stroke* 29(9): 1995–8
- Visser W, Wallenburg HC (1995) Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 102(2): 111–7
- Walsh SW (1985) Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 152(3): 335–40
- Weinstein L (1982) Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142(2): 159–67
- Will AD et al. (1987) Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology* 37(9): 1555–7