

Das neurogene Lungenödem

Pathogenese, Klinik und Therapie

Zusammenfassung

Das Neurogene Lungenödem (NLE) ist eine seltene, aber immer lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit ZNS-Läsionen. Ein NLE muß immer dann angenommen werden, wenn sich nach einer Schädigung des zentralen Nervensystems akut ein pulmonales Ödem entwickelt und andere Ursachen für die pulmonalen Veränderungen, wie z.B. Aspiration, primär myokardiales Versagen oder toxische Einwirkungen ausgeschlossen werden können. Die verschiedenen Ätiologien haben alle ein gemeinsames Charakteristikum: es handelt sich um akute Erkrankungen, die plötzlich zu erhöhtem intrazerebralem Druck (ICP) führen. Beschrieben ist das NLE bei Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen, intrakraniellen Blutungen, Hirninfarkten, intrakraniellen Tumoren oder Krampfanfällen. Die Inzidenz wird für zuvor gesunde Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma auf unter 1%, nach Hirnblutung auf bis zu 71% und nach Krampfanfall auf bis zu 2% geschätzt.

Pathophysiologie: Die Pathophysiologie folgt einer definitiven Sequenz: eine Läsion des zentralen Nervensystems (ZNS) führt zu einer plötzlichen intrakraniellen Druckerhöhung und triggert eine ausgeprägte Stimulation des autonomen Nervensystems, um die Perfusion des Gehirns aufrechtzuerhalten. Eine Steigerung des venösen und arteriellen Gefäßtonus sowie der myokardialen Inotropie sind die unmittelbaren Folgen. Resultiert in diesen Situationen ein exzessiv erhöhter peripherer Gefäßwiderstand (SVR), so kann es konsekutiv zum Linksherzversagen und schließlich zum pulmonalen Ödem kommen. **Therapie:** Eine kausale Therapie des NLE muß als wichtigstes Ziel die Senkung des

Hirndrucks verfolgen. Daneben ist die Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Organismus, die Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens und die Steigerung der Inotropie des Myokards anzustreben.

Schlüsselwörter

Neurogenes Lungenödem · ICP-Erhöpfung · Hydrostatisches Ödem · Permeabilitätsödem · Systemische Entzündungsreaktion

Ein Lungenödem kann gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Grunderkrankungen sein. Neben myokardialem Versagen, Volumenbelastung des Kreislaufs, Aspiration oder toxischen Ursachen ist über die Entwicklung eines Lungenödems auch nach ZNS-Läsionen berichtet worden. Die Mortalität eines Neurogenen Lungenödems (NLE) wird auf bis zu 100% geschätzt.

Das NLE hat in der deutschsprachigen anästhesiologischen Literatur bisher nur wenig Beachtung gefunden, obwohl sehr häufig gerade Anästhesisten mit der primären Notfallbehandlung von Schädel-Hirn-Verletzten oder der perioperativen Versorgung von neurochirurgischen Patienten betraut sind. Konventionelle Methoden sind nicht ausreichend für eine erfolgreiche Therapie eines neurogen induzierten Lungenödems. Erst die richtige Diagnose weist in solchen Fällen auf eine kausale Behandlung. Umfassende Kenntnisse über die pathophysiologischen Zusam-

menhänge beim NLE könnten zur frühzeitigen Diagnose und Einleitung einer entsprechenden Therapie führen und so evtl. dazu beitragen, die derzeit hohe Mortalität zu senken.

Geschichte, Definition, Inzidenz und Mortalität

Einen möglichen Zusammenhang zwischen ZNS-Läsionen und einer Entgleisung des Herz-Kreislaufsystems vermutete bereits Hope 1842 [44]. Etwa 50 Jahre später findet sich eine frühe Mitteilung über ein Lungenödem nach akuter Myelitis [33]. Die ersten Berichte über NLE nach Schädel-Hirn-Trauma wurden nach dem 1. Weltkrieg von Moutier publiziert. Er beschreibt letal verlaufende pulmonale Ödeme bei Soldaten nach schweren Schädelverletzungen [86]. Aus dem Vietnamkrieg stammen die ersten systematischen Beschreibungen des traumatisch induzierten Lungenödems anhand eines größeren Patientenkollektivs von Schädelverletzten, die im Bild eines fulminanten Lungenödems verstarben [107]. Schon im ersten Drittel dieses Jahrhunderts wird über Lungenödeme auch nach intrazerebralen Blutungen [122], Tumoren, Zirkulationsstörungen oder Infektionen des ZNS [42] sowie nach epileptischen Anfällen [55, 90, 104] berichtet. Obwohl von verschiedenen Autoren auch in jüngster Zeit noch als eigen-

Dr. A. Brambrink
Klinik für Anästhesiologie,
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
Langenbeckstraße 1, D-55131 Mainz

A.M. Brambrink · W.F. Dick

Neurogenic pulmonary edema. Pathogenesis, clinical picture and therapy

Abstract

Neurogenic pulmonary edema (NPE) is a rare but always life-threatening complication in patients with central nervous system lesions. NPE is evident if patients shortly after cerebral lesions suddenly develop pulmonary edema and other causes of the symptoms, such as aspiration of gastric content, congestive heart failure and direct toxic exposure, are ruled out.

Methods: The current body of literature, partially obtained by computer-guided search (Winspurs) regarding epidemiology, pathophysiology and therapy of NPE was reviewed. Additionally, the case of a patient who developed a sudden pulmonary edema after an episode of tonic-clonic seizures is analyzed. We first provide information about history, definition, incidence and mortality of NPE. Second, a case report of a postictal NPE is presented to illustrate the clinical picture of NPE, and the applied therapeutic strategies are discussed. Third, recent pathophysiologic concepts about symptoms and possible therapeutic principles are reviewed. Fourth, a rational therapeutic plan for the prehospital emergency therapy of NPE is outlined.

Results: The different etiologies all have one characteristic feature: an acute emergency which causes increased intracerebral pressure (ICP). NPE is known in patients after cerebral trauma, intracranial hemorrhage, stroke, intracranial tumor or seizures. The incidence is estimated at around 1% after cerebral trauma, at 71% after cerebral hemorrhage and at 2% after seizures. Mortality is appraised to lie between 60 and 100%, independent of etiology. There is a definite pathophysiologic sequence leading to NPE: a central nervous system lesion causes a sudden increase in ICP which triggers an upregulation of sympathetic signal transduction to assure brain perfusion. Increased tonus of venous and arterial vessels and of myocardial function are the immediate consequences. However, if systemic vascular resistance (SVR) increases excessively, left ventricular failure and finally pulmonary edema (NPE) may result. Additionally, the protein-rich edema fluid points to an increased endothelial permeability within the pulmonary circuit. This is thought to be caused by the acute pressure increase and by

Notfallmedizin

neurohumoral mechanisms, possibly similar to those described for the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The most important central nervous system structures involved in NPE are the medulla oblongata and the hypothalamus.

Conclusion: NPE is always a life-threatening symptom after increased ICP, where immediate therapeutic interventions are imperative. A rational therapeutic approach needs to be focused on decreasing ICP as primary goal. Additionally, attempts should be made to optimize body oxygenation, decrease pre- and afterload and increase myocardial contractility. Postictal patients suspicious for incipient ventilation problems must be admitted to hospital for further evaluation.

Key words

Neurogenic pulmonary edema · Increased ICP · Hydrostatic edema · Increased permeability edema · Systemic inflammatory response syndrome

ständiges Krankheitsbild in Frage gestellt [76, 99], finden sich in der neueren Literatur eine Reihe von Übersichtsarbeiten zum NLE [21, 22, 30, 68].

Die Definition des NLE

Definiert wird ein NLE als ein pulmonales Ödem, das sich akut nach einer Schädigung des zentralen Nervensystems entwickelt, wobei andere Ursachen für die pulmonalen Veränderungen, wie z.B. Aspiration, primär myokardiales Versagen oder toxische Einwirkungen ausgeschlossen werden können [21, 30]. Colice unterscheidet eine frühe Form des NLE mit ausgeprägten hämodynamischen Veränderungen von einer späten Form, bei der keine hämodynamischen, dafür aber deutliche Permeabilitätsänderungen des Lungengefäßendothels zu finden sind [22].

Berichtet wird über neurogene Lungenödeme nach Schädel-Hirn-Trauma [62, 64, 65, 96, 111], intrazerebralen Blutungen [115], subarachnoidalen Blutungen [50, 54, 69, 75, 77, 78, 84, 98, 119] nach Blutungen im Kleinhirn [13] bzw. im Rückenmark [59], nach Hirninfarkten [79], Hirntumoren [52, 118], nach Meningitis [20], Spinalinfarkt [94] bzw. spina-

len Läsionen [19, 51], bei Multipler Sklerose [36, 103, 110], nach Narkotika [9, 11], nach Trigeminalblockade [125], ausgelöst durch ein Ödem der Medulla oblongata [10], bzw. Hirnstammläsionen [52], sowie infolge eines Hirnödems bei Höhenkrankheit [57], Marathonlauf [126] oder nach Hypoxie bei Myokardinfarkt [81]. Über ein NLE als Komplikation eines epileptischen Anfalls wurden weltweit bislang 32 Fälle publiziert [34, 46, 91].

Die Inzidenz des NLE

Die Angaben zur Inzidenz beziehen sich nur auf retrospektive Erhebungen und Einzelberichte, da uns keine kontrollierte prospektive Studie über die Häufigkeit des NLE bei einer bestimmten Ätiologie bekannt ist. Die Inzidenz für ein NLE nach isoliertem Schädel-Hirn-Trauma wird für ein allgemeines Krankengut zwischen 0,1% und 0,8% angegeben [37, 111, 120, 123]. Zur Inzidenz des NLE nach zerebralen Blutungen kann nur auf Daten aus Autopsiebefunden zurückgegriffen werden. Weir beobachtete, daß bei Patienten in Zusammenhang mit einer subarachnoidalen Blutung (SAB) post mortem in 71% der Fälle ein Lungenödem nachweisbar war. Bei 31% waren darüber hinaus bereits präfinal klinische Zeichen eines pulmonalen Ödems dokumentiert worden [121]. Die relative Häufigkeit für das Auftreten eines neurogenen Lungenödems nach Krampfanfall wird zwischen 1:45 [24] und 1:500 [60] geschätzt. Bezüglich der übrigen Krankheitsbilder sind keine Angaben zur Inzidenz verfügbar, da derzeit nur Einzelfalldarstellungen vorliegen.

Als unmittelbare Todesursache nach fatal verlaufenden ZNS-Affektionen scheint das NLE eine große Rolle zu spielen. So wurde bei Autopsien bei zuvor an zerebralen Affektionen verstorbenen Erwachsenen in 11–28% ein NLE festgestellt [12]. Nach tödlich verlaufenden, spontanen oder traumatischen intrazerebralen Blutungen zeigte sich ein NLE in 57–69% [12, 122], nach subarachnoidalen Blutungen in 33–71% der Fälle post mortem [32]. Bei Weir findet sich eine Aufschlüsselung der Todesfälle durch NLE entsprechend des verursachenden Hirnblutungstyps [121]. Simmons et al. fanden bei Soldaten, die unmittelbar an Schußverletzungen

gen des Kopfes verstorben waren, in 17 von 20 Fällen ein ausgeprägtes Ödem der Lunge [107].

Die Mortalität des NLE

Zur Mortalität des NLE finden sich dagegen in der Literatur nur unpräzise Angaben, da aufgrund der geringen Inzidenz bisher keine klinischen Studien vorgenommen wurden. Von der Mehrzahl der Autoren wird die Mortalität auf 60–100% geschätzt [14, 28, 107, 113].

Klinik

Eine Vorstellung vom klinischen Bild des NLE läßt sich derzeit in Ermangelung prospektiver Untersuchungen nur durch sorgfältige Analyse von Einzelfällen entwickeln. Dennoch können, trotz der Grenzen einer solchen Vorgehensweise, die Grundzüge des Krankheitsbildes auf diese Weise verdeutlicht werden. Es zeigt sich dabei, daß im klassischen Fall das Lungenödem innerhalb von Minuten nach einer eindeutig zu identifizierenden ZNS-Läsion entsteht. Die folgende Kasuistik schildert den Fall einer Patientin, die nach Krampfanfall ein fulminantes NLE entwickelte.

Kasuistik

In den frühen Morgenstunden wurde der Notarzt zu einer 51jährigen Patientin mit generalisiertem Krampfanfall gerufen. Bei Eintreffen war sie bereits postiktisch. Die Patientin war bewußtlos (Glasgow Coma Scale [GCS]=7), die Pupillen waren mittelweit, isokor, bei erhaltener Lichtreaktion und nachweisbarem Kornealreflex. Die Atemfrequenz war hoch, die Atemzüge tief, die Patientin hatte blutig tingiertes Sputum an den Lippen. Die Auskultation ergab beidseits bronchiale, mittelblasige Rasselgeräusche (RGs). Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF) waren mäßiggradig erhöht (RR=160/80 mm Hg, HF=108/min). Fremdanamnestic (Ehemann) wurde von einem seit Jahren bestehenden Krampfleiden berichtet, das trotz medikamentöser Therapie etwa einmal pro Monat zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall führe. Die Patientin sei immer rasch erwacht, ohne bisher postiktisch gesundheitliche Probleme gehabt zu haben. Weiterhin wurde von einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus

und einem chronischen Nikotinabusus (20 Zigaretten/Tag) berichtet. Neben regelmäßiger antiepileptischer und anti-diabetischer Therapie sei die Patientin seit einer Thrombariektomie der Halsschlagader vor 7 Jahren mit Marcumar eingestellt. Zunächst wurde der Verdacht auf eine intrazerebrale Blutung nach Krampfanfall unter Marcumar-Therapie gestellt. Differentialdiagnostisch wurde auch eine endobronchiale Aspiration im Rahmen des Krampfanfalls für möglich gehalten. Da sich die Patientin zusehends neurologisch und pulmonal verschlechterte (GSC=6, zunehmende RG's beidseits), wurde die Indikation zur endotrachealen Intubation und kontrollierten Beatmung gestellt. Aus dem Bronchialsystem konnte über den Tubus reichlich blutig tingiertes Sekret abgesaugt werden. Die Auskultation ließ zusätzlich auf eine beginnende Bronchospastik schließen. Die Narkose wurde daraufhin vertieft, zur Bronchiolyse wurde Theophyllin (5 mg/kg, i.v.) und zur Ödemprophylaxe Dexamethason (1 mg/kg, i.v.) verabreicht. Trotz therapeutischer Intervention ergaben sich hohe Beatmungsdrücke (Spitzendruck=30 mm Hg) und niedrige Sauerstoffsättigungen (periphere Sauerstoffsättigung [SpO₂]=40–45%) bei insgesamt sympathotonen Kreislaufverhältnissen (RR=150/90 mm Hg, HF=120/min). Zu diesem Zeitpunkt wurde die Möglichkeit eines Neurogenen Lungenödems nach Krampfanfall mit in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen. Zur Senkung der Vorlast wurden Furosemid (insgesamt 100 mg, i.v.) und Nitroglyzerin (10 mg/h, i.v.), zur Steigerung der Inotropie Dobutamin (2 µg/kg/min, i.v.) eingesetzt. Um die Beatmungsbedingungen weiter zu verbessern, wurden als Muskelrelaxans Vecuronium (8 mg, i.v.) und zur Bronchiolyse Adrenalin (0.6 mg, fraktioniert i.v.) verabreicht.

Maßnahmen nach Klinikaufnahme

Bis zur Klinikaufnahme (etwa 90 min nach Therapiebeginn) konnte mit den beschriebenen Maßnahmen eine weitere Stabilisierung des Zustands der Patientin erzielt werden. Die Oxygenierung war zu diesem Zeitpunkt deutlich verbessert (SpO₂=80%, endexpiratorischer CO₂-Gehalt [EtpCO₂]=35 mm Hg) bei weitgehend stabilen Zirkulationsverhältnissen (schnelle Nagelbettfüllung, warme Ex-

tremitäten, RR=100/75 mm Hg) und nach wie vor bestehender Tachykardie (HF=120/min). Die Bronchospastik und die feuchten Rasselgeräusche waren ebenfalls rückläufig. Die Patientin hatte bis dahin bereits größere Mengen Urin ausgeschieden. Das zunächst abgeleitete 12-Kanal-EKG zeigte neben einer Sinustachykardie und unspezifischen anterolateralen Erregungsrückbildungsstörungen keinen pathologischen Befund. Auch mittels Echokardiographie konnten keine Hinweise auf einen Herzinfarkt oder eine Wandbewegungsstörung abgegrenzt werden. Die Computertomographie (CT) des Schädels konnte eine intrazerebrale Blutung, ein sub- oder epidurales Hämatom, einen frischen Hirninfarkt oder Zeichen erhöhten Hirndrucks ausschließen. In der Ultraschalluntersuchung des Abdomens stellten sich Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei sonst weitgehend unauffälligem Befund dar. Radiologisch waren disseminierte, fleckförmige Verschattungen im Sinne von Infiltrationen der Lunge abgrenzbar, die als Ausdruck einer interstitiellen und beginnenden alveolären Anschoppung im Rahmen eines Lungenödems gewertet wurden. Nach Anlage eines zentralen Venenkatheters (zentraler Venendruck [ZVD]=14 mm Hg, bei positivem endexpiratorischen Beatmungsdruck [PEEP]= +5 cmH₂O) konnte die Patientin mit weiter verbesserten Kreislauf- und Oxygenierungsverhältnissen (RR=140/80 mm Hg, HF=100/min, SpO₂=95%) auf die Intensivstation verlegt werden. Nach 8 h konsequenter Weiterführung der medikamentösen Therapie und kontrollierter Beatmung war das EKG wieder unauffällig, und es zeigte, sich radiologisch bereits eine Rückbildungstendenz des Lungenödems, nach 14 h schließlich eine deutliche radiologische Befundbesserung. Das EKG normalisierte sich ebenfalls innerhalb der ersten 8 h.

Im weiteren Verlauf der Intensivtherapie entwickelte sich am 5. Behandlungstag eine Pneumonie, die eine Langzeitbeatmung und im weiteren auch eine Tracheotomie notwendig machte. Am 44. Tag entwickelte die zu diesem Zeitpunkt bereits wieder spontan atmende Patientin einen generalisierten Krampfanfall mit nachfolgender Ateminsuffizienz, so daß sie erneut einige Stunden assistiert beatmet werden mußte.

Tabelle 1

Die klinische Symptomatik beim NLE ist zu Beginn geprägt von Tachypnoe, Tachykardie, pulmonalen Rasselgeräuschen, ohne Hinweise auf eine primäre Herzinsuffizienz. Im Verlauf kann es zu einer Hypoxämie, im weiteren zum Vollbild des pulmonalen Ödems mit einer alveolären Flüssigkeitsanschoppung kommen, radiologisch als bilaterale Infiltrationen imponierend. Typisch für die Praxis ist auch die initial vermutete Aspiration

Klinische Symptomatik	Erweiterte Diagnostik
Allgemein: <ul style="list-style-type: none"> • Subfebrile Temperaturen 	Rö-Thoraxq: <ul style="list-style-type: none"> • bilaterale, diffuse interstitiell/alveoläre Infiltrationen → <i>homogen grau/weißes Bild</i> DD: Aspiration (häufig primäre Einweisungsdiagnose)
Lunge: <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Tachypnoe • Husten • Hämophysis • pulmonale Rasselgeräusche 	EKG: <ul style="list-style-type: none"> • Ischämiezeichen
Herz <ul style="list-style-type: none"> • Stenokardien • Tachykardie 	Labor: <ul style="list-style-type: none"> • CK (MB) erhöht • Troponin nachweisbar • Leukozytose
Im Verlauf: <ul style="list-style-type: none"> • Zyanose • Bronchospastik • Hypoxämie • akute Ateminsuffizienz • Herz-Kreislauf-Versagen 	

Am 51. Tag wurde die Patientin schließlich in stabilem Zustand auf eine Normalstation verlegt und konnte nach insgesamt 3 Monaten stationärer Behandlung unter entsprechender antiepileptischer, antihypertoner und antidiabetischer Medikation zur Anschlußheilbehandlung entlassen werden.

Diskussion

Der beschriebene Fall zeigt die typische Symptomatik der frühen oder klassischen Form eines NLE [21]. Es ist ein initiales Ereignis abgrenzbar, das potentiell einen erhöhten Hirndruck verursacht [100]. Bei der vorgestellten Patientin war es ein tonisch-klonischer Krampfanfall, der sehr wahrscheinlich zu einer akuten ICP-Erhöhung führte, klinisch erkennbar an dem sich zunehmend verschlechternden neurologischen Zustand. Konsequenz kam es zu einer autonomen Gegenregulation (klinisch hier im Vordergrund eine überschießende sympathische Erregung), erkennbar an den deutlich erhöhten Blutdruck- und Herzfrequenzwerten. Im Verlauf kam es innerhalb von Minuten zu einer akuten Dekompensation mit Verschlechterung des Gasaustausches (SpO₂-Werte << 50%) und wenig

später auch zur klinischen Manifestation eines pulmonalen Ödems (RG's +++, rötlich tingiertes schaumiges Trachealsekret).

Die klinische Untersuchung beim NLE (Tabelle 1) zeigt also typischerweise Tachypnoe, Tachykardie, auskultatorisch feuchte Rasselgeräusche, ohne Hinweise auf eine primäre Herzinsuffizienz. Gelegentlich kann auch Fieber beobachtet werden. Im Verlauf kann es zu einer Hypoxämie, im weiteren zum Vollbild des pulmonalen Ödems mit einer alveolären Flüssigkeitsanschoppung kommen, klinisch als rötlich-schaumiges Sekret, radiologisch als bilaterale Infiltrationen imponierend. Typisch für die Praxis ist auch die initial vermutete Aspiration. Diese kann jedoch im Verlauf ausgeschlossen werden, wenn die Symptomatik rasch rückläufig ist und der radiologische Befund auf eine symmetrische Infiltration hinweist, die sich nach etwa 24–48 h normalisiert.

Die im dargestellten Fall sofort eingeleitete symptomatisch orientierte Notfalltherapie kann als geeignet bewertet werden, obwohl die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Patientin erst verzögert erfaßt wurden. Retrospektiv handelte es sich praktisch um

eine kausale Behandlung, die den vier Leitziele der Therapie eines NLE weitgehend entsprach (Tabelle 2): Eine Senkung des Hirndrucks wurde durch Einleitung einer Narkose und nachfolgende kontrollierte Hyperventilation angestrebt. Gleichzeitig wurde auf diese Weise auch eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Organismus erreicht. Zur Senkung von Vor- und Nachlast des Herzens wurde Nitroglyzerin und Furosemid eingesetzt. Die Steigerung der Inotropie des Herzens wurde mit Dobutamin erreicht.

Schlußfolgerung

Zusammenfassend kann im hier vorgestellten Fall von einem fulminanten NLE als lebensbedrohlicher Komplikation nach tonisch-klonischem, generalisiertem Krampfanfall ausgegangen werden. Der Ausschluß anderer, potentiell in ein Lungenödem mündenden Auslöser sowie die rasche klinische und radiologische Besserung des Krankheitsbilds nach Einleitung einer symptomatischen Therapie belegen die Annahme. Das erneute Auftreten einer Atemnot nach Krampfanfall, wie bei der Patientin am 44. Behandlungstag geschehen, rechtfertigt zusätzlich die Diagnose „NLE“ für das primäre Notfallgeschehen [5].

Pathophysiologische Konzepte

Obwohl schon 1881 zum ersten Mal beschrieben [88], gelang erst Cushing die sinnvolle Erklärung der kardiovaskulären Reaktion bei erhöhtem intrazerebralen Druck. Er vermutete, daß die Blutdruckerhöhung bei erhöhtem ICP der Aufrechterhaltung der intrazerebralen Zirkulation diene, eine primär sinnvolle Kompensationsstrategie des Organismus [23]. Später konnte gezeigt werden, daß die Regulation des systemischen Drucks oberhalb des intrazerebralen Drucks über Stimulation des autonomen Nervensystems, insbesondere des Sympathikus gelingt. Eine Steigerung des Venentonus, der myokardialen Inotropie und schließlich des Tonus der arteriellen Gefäße sind die sequenziellen Stellglieder, um die Perfusion des Gehirns aufrechtzuerhalten [28]. Unter bestimmten Umständen resultiert so ein exzessiv erhöhter peripherer Gefäßwiderstand (SVR), es

kommt konsekutiv zum Linksherzversagen und schließlich zum pulmonalen Ödem. Der neurogene Ursprung dieses Lungenödems ist damit offensichtlich. Mit dieser sog. „Cushingreaktion“ ist die Entstehung der frühen (hydrostatischen) Form des NLE sehr gut zu erklären.

Neben den hydrostatischen Veränderungen ist auch eine direkte Permeabilitätsstörung der Lungenkapillaren beim NLE nachweisbar, durch die es zum Übertritt von proteinreicher Flüssigkeit in die Alveolen kommt (späte, permeabilitäts-bedingte Form des NLE). Es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß zwischen den hydrostatischen und permeabilitäts-bedingten Störungen keine direkte kausale Abhängigkeit existiert, wie zunächst vermutet wurde [114]. Bei der Erklärung der pathophysiologischen Phänomene des NLE wird heute von zwei zunächst getrennten Mechanismen ausgegangen, die sich gegenseitig verstärkend, eine gemeinsame Endstrecke besitzen: ein Lungenödem mit proteinreicher Flüssigkeit (Abb. 2). Ausgangspunkt für das Entstehen eines NLE ist ein Ereignis, daß zu einem akuten Anstieg des intrakraniellen Drucks führt. Neben intrazerebralen Blutungen, Schädelhirntraumata oder raumfordernden Prozessen können auch Krampfanfälle auslösende Ereignisse sein [53, 113]. Der plötzlich erhöhte ICP verursacht eine Gegenregulation des autonomen Nervensystems im Sinne einer parallelen Erregungssteigerung des Sympathikus und Parasympatikus [16, 17, 48, 75]. Die sympathische Reaktion mündet unter bestimmten Umständen in ein hydrostatisches Ödem, die parasympathische und/oder die vermutete konsekutive humorale Aktivierung (Histamin, Serotonin, Komplement, Granulozyten) in ein Permeabilitätsödem [75] in der Lunge. Über das genaue Zusammenwirken dieser Veränderungen bei der Entstehung des NLE liegen bis heute leider nur bruchstückartige Erkenntnisse vor. Die bisher bekannten Pathomechanismen, die ausgelöst durch einen plötzlichen ICP-Anstieg zur Entgleisung der Hämodynamik und zur Störung der endothelialen Permeabilität führen können, sollen jedoch im weiteren genauer erläutert werden.

Hämodynamische Veränderungen

Die meßbaren hämodynamischen Veränderungen beim NLE, Anstieg des linksatrialen Drucks (LAP), des Wedgedrucks (PCWP) sowie die pulmonalarterielle (PVR) und systemische Widerstandserhöhung (SVR) sind Ausdruck einer Gegenregulation des Organismus bei erhöhtem ICP. Die Aufrechterhaltung der zerebralen Perfusion wird zum einen angestrebt durch Steigerung der Vorlast mittels venöser Vasokonstriktion (Unterstützung des Blutrückstroms), zum anderen durch Steigerung der Nachlast mittels arterieller Vasokonstriktion (Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks). Beide Mechanismen führen zwangsläufig auch zur Steigerung des mikrovaskulären Drucks im Kapillarbett der Lunge. In bestimmten Situationen kommt es dabei zur Dekompensation der beteiligten Systeme und zur Ausbildung eines pulmonalen Ödems [16, 17, 48, 75]. Offensichtlich sind dafür zwei Mechanismen verantwortlich: eine exzessive *pulmonale Venenkonstriktion*, und unter bestimmten Umständen ein *akutes Linksherzversagen*.

Der Einfluß des ICP auf den Tonus der pulmonalen Venen ist schon länger bekannt [72]. Als morphologisches Korrelat konnten ringförmige Verdickungen der Venenwand nachgewiesen werden (vgl. Abb. 1), die offensichtlich als Stellglied wesentlich den Druck im Venensystem der Lunge mitbestimmen [102]. Die pulmonalen Venen sind sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert. Für die Venenkonstriktion nach ICP-Anstieg kommt endogenen Katecholaminen (vor allem Noradrenalin [3, 82]) eine bedeutende Rolle zu [74, 108]. Der Vagus hat über eine direkte Dilatation der Gefäßwand mittels cholinergere Rezeptoren einen antagonistischen Effekt auf die Katecholaminwirkung an den Lungenvenen und könnte so die Ausprägung eines NLE mildern [8].

Das akute Linksherzversagen

Das akute Linksherzversagen ist die augenfälligste Veränderung im Rahmen eines NLE. Zwei pathophysiologische Mechanismen sind ausschlaggebend: der starke Anstieg des Widerstands in

den systemischen und pulmonalen Gefäßen und der negativ inotrope Einfluß durch die Zunahme des Vagotonus [21, 27, 28]. Die Vor- und Nachlastzunahme wird auf den Einfluß von alpha-adrenerger Stimulation zurückgeführt [123]. Tierexperimentelle Studien sprechen von einer Zunahme des venösen Rückstroms um etwa 10% [7]. Die akute Nachlasterrhöhung kann in bestimmten Situationen zu einer plötzlichen systemarteriellen Hypertonie führen [15]. Eine systemische Hypertonie wird jedoch nicht als essentieller Faktor für die Entstehung eines NLE angesehen [45]. Es wird vielmehr davon ausgegangen, daß sich ein NLE auch ohne arteriellen Blutdruckanstieg entwickeln kann [35]. Einige Autoren konnten nach subarachnoidaler Blutung (SAB) bei vorher herzgesunden Patienten eindeutige myokardiale Läsionen nachweisen [76, 98]. Die Veränderungen des beta-adrenergen Tonus während der Entstehung eines NLE sind jedoch bisher wenig untersucht. So ist z.B. unbekannt, ob der beta-adrenerge Tonus primär abnimmt oder ob es im Rahmen der autonomen Entgleisung zu einem extremen Überschießen der alpha-adrenergen Stimulation und des Vagus kommt und so der beta-adrenerge Einfluß nur relativ zurückgeht. Klinisch erscheint der Einsatz von beta-adrenergen Substanzen (Dobutamin) bei der Therapie eines NLE erfolgversprechend [25, 54, 101]. Eine Zunahme des Vagotonus als pathophysiologische Antwort des Organismus auf einen Anstieg des ICP ist dagegen ein allgemein akzeptierter Pathomechanismus im Rahmen des NLE [67, 89]. Kontrovers wird über die hämodynamischen Folgen der überschießenden Vagusreizung berichtet. Einige Autoren schließen auf eine protektive Wirkung der Vaguserregung, da durch Vagotomie die Inzidenz zur Entwicklung eines NLE auf bis zu 100% gesteigert war [8, 40]. Andere gehen eher von einer negativen Vaguswirkung auf die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels aus [27, 39].

Ein wichtiger Faktor für die Entwicklung eines NLE ist die individuell sehr unterschiedliche kardiale Kompensationsfähigkeit. Nicht jedes Herz scheint in der Lage zu sein, die einschneidenden hämodynamischen Veränderungen der autonomen Entgleisung (Volumenverschiebung, Abnahme der Inotropie und gleichzeitige Erhö-

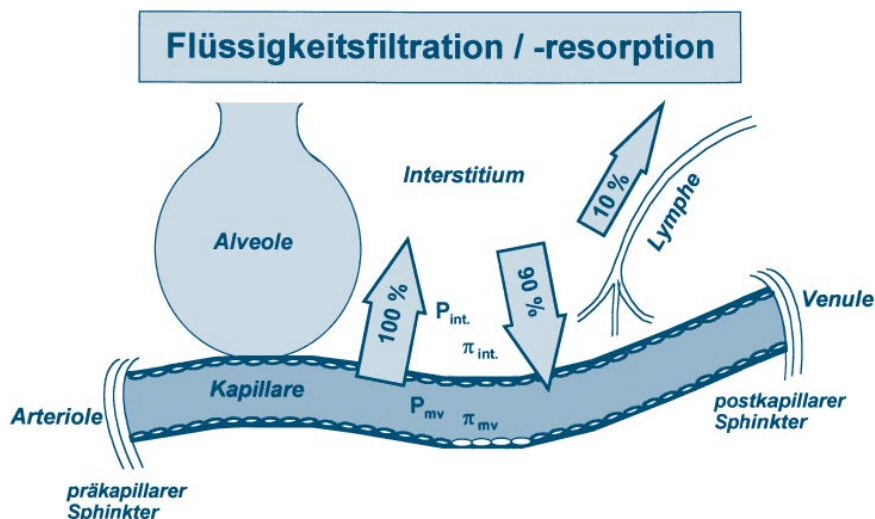


Abb. 1 ▲ Die Kräfte, die den Flüssigkeitsstrom (Q_f) über die semipermeable Membran zwischen Kapillaren und Interstitium bestimmen, sind der hydrostatische Druckunterschied ($\Delta P = P_{mv} - P_{int}$) und der onkotische Druckunterschied ($\Delta \pi = \pi_{mv} - \pi_{int}$) zwischen beiden Milieus (Starling HE (1896) Lancet I: 1267–1269). Steigt der hydrostatische Druck im Gefäß (P_{mv}) z.B. durch Tonuserhöhung des postkapillären Sphinkters oder der onkotische Druck im Interstitium (π_{int}) durch Übertritt von Protein aus der Kapillare kommt es zum Nettoabstrom von Flüssigkeit ins Gewebe, und ein Ödem entsteht [$Q_f = K_f (P_{mv} - P_{int}) - (\pi_{mv} - \pi_{int}) \sigma$]. In der Lunge entwickelt sich zunächst ein interstitielles, im Verlauf dann ein alveoläres Lungenödem. [P_{mv} =mikrovaskulärer hydrostatischer Druck; P_{int} =interstitieller hydrostatischer Druck; π_{mv} =mikrovaskulärer onkotischer Druck; π_{int} =interstitieller onkotischer Druck, K_f =Permeabilität der mikrovaskulären Membran für Wasser (ml/min/mm Hg), σ =Permeabilität der mikrovaskulären Membran für zirkulierendes Protein (Normal=0,7)]

hung des peripheren Widerstands) zu verkraften, ohne ein Pumpversagen zu entwickeln. In jüngsten Arbeiten wurde Nitric Oxide (NO, bzw. „Endothelial Derived Releasing Factor“ [EDRF]) als ein wichtiger Antagonist der pulmonalen Hypertension auch bei massiver Sympatikusaktivität identifiziert [68, 95]. Hieraus könnten sich in Zukunft neue therapeutische Ansätze bei neurogenem Lungenödem ergeben (z.B. NO-Inhalation).

Permeabilitätsstörungen beim NLE

Unbestritten kommt es im Rahmen eines akuten ICP-Anstiegs zu einer verzögerten Permeabilitätsstörung im pulmonalen Kapillarbett. Proteinreiche Ödemflüssigkeit mit einem nahezu plasmaähnlichen Eiweißgehalt tritt dabei in die Alveolen über [4, 18, 56, 73]. Einige Autoren stellen die Permeabilitätsstörung in einen Zusammenhang mit der Zunahme des Lymphflusses in der Lunge. Der Anstieg des pulmonalen Gefäßdrucks und des Herzzeitvolumens im Rahmen der überschießenden sympathischen Erregung führt sekundär zu einer absoluten Oberflächenzu-

nahme des pulmonalen Gefäßsystems [49, 108, 117]. Als weitere mögliche Ursachen für die verzögerte Permeabilitätsstörung nach ICP-Erhöpfung werden eine hypoxische Schädigung der Endothelzellen [26, 115] sowie eine Einschränkung der Funktionsfähigkeit des Surfactantfaktors der Lungen [18] im Rahmen des primär hydrostatischen Lungenödems diskutiert. Die Freisetzung von sekundären Hormonen wie Histamin und Bradykinin [97, 116], eine Verlegung des Kapillarbetts durch neutrophile Granulozyten [80, 92] sowie ein direkter Einfluß des Neuropeptid „Y“ [43] werden ebenfalls als auslösende Faktoren vermutet. Daneben konnte eine Aktivierung des Komplementbindungssystems sowie ein direkter Einfluß von freien Sauerstoffradikalen nachgewiesen werden [61]. Zirkulierende Katecholamine selbst verursachen dagegen nachweislich keine gesteigerte Permeabilität des Lungengefäßendothels [106]. Neben verschiedenen neurohumoralen Faktoren wird auch ein direkter neuronaler Einfluß des ZNS auf die Permeabilität der Lungengefäße für möglich gehalten. So wiesen beispielsweise Hunde nach einer Kontinuitätsunterbrechung der kardiopulmona-

len Nerven deutlich geringer ausgeprägte Permeabilitätsstörungen bei ICP-Erhöpfung auf, als Tiere mit intakter kortikothorakaler Informationsverbindung [87].

Neuere Untersuchungen zur Pathophysiologie der Sepsis [1, 2] sowie der beschriebene neurohumorale Pathomechanismus legen aus unserer Sicht nahe, die Permeabilitätsstörung beim NLE als klinische Manifestation einer fulminanten generalisierten aseptischen Entzündungsreaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrom=SIRS) zu interpretieren. Das für ein SIRS verantwortliche Trauma könnte im Falle des NLE das primäre zerebrale Ereignis (Trauma, Blutung, Infarkt, Krampfanfall) darstellen. Die konsekutive humorale Aktivierung von immunkompetenten Zellsystemen (Makrophagen, Leukozyten) würde demnach durch Ausschüttung von Zytokinen über Leukozyten/Endothelinteraktion („rolling“, „sticking“) und anschließende zytotoxische Aktivität der eingewanderten Zellen in eine Permeabilitätsstörung der Lungenstrombahn münden. Mit Hilfe dieses Modells wäre einerseits die typischerweise verzögerte Ausprägung der Permeabilitätsstörung [21] gut erklärt. Andererseits müßte jedoch folgerichtig das verzögert auftretende „neurogene“ Lungenödem als beginnendes Lungenversagen (ARDS) im Rahmen eines SIRS nach transient erhöhtem ICP interpretiert werden. Eine Klärung der tatsächlichen pathophysiologischen Zusammenhänge kann u.E. nur durch geeignete tierexperimentelle Untersuchungen erzielt werden.

Beteiligte ZNS-Strukturen bei der Entwicklung des NLE

Die wesentliche, jedem NLE vorausgehende pathophysiologische Veränderung ist eine akute Erhöhung des ICP. Diese Druckzunahme betrifft in den meisten Fällen alle Strukturen des ZNS, jedoch sind für die Pathogenese des NLE vor allem die den Kreislauf kontrollierenden Zentren von Bedeutung. Die Medulla oblongata scheint in diesem Zusammenhang die wichtigste Struktur des ZNS darzustellen [109, 112]. Daneben spielt möglicherweise auch der Hypothalamus eine wichtige Rolle [70, 71]. So konnte gezeigt werden, daß hypothalamische Neurone vermittelt via autonomes Nervensystem eben-

falls das kardiovaskuläre System direkt beeinflussen können [66, 67]. Als Kommunikationsbahnen dienen offensichtlich nicht-myelinisierte C-Fasern, die die sympathische und parasympathische Erregungsteigerung unmittelbar an die Lungengefäße fortleiten [63].

Therapie des NLE

Bei der Behandlung eines Patienten mit fulminantem NLE muß in erster Linie ein symptomatisches Vorgehen angestrebt werden, letztlich auch in Ermangelung einer eindeutigen pathophysiologischen Erklärung der Symptomatik (Tabelle 2). Vier therapeutische Ziele sind dabei anzustreben:

- Senkung des Hirndrucks,
- Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Organismus,
- Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens,
- Steigerung der Inotropie des Myokards.

Eine Senkung des Hirndrucks ist beim wachen Patienten nur durch indirekt wirkende Maßnahmen zu erreichen. Der Patient sollte bei Krampfanfällen unmittelbar mit intravenös zu verabreichenden Antikonvulsiva (z.B. Diazepam) behandelt werden, um einen erneuten Hirndruckanstieg zu verhindern (intravenöse Verweilkanüle). Weiterhin sollte der Patient mit erhöhtem Oberkörper gelagert bzw. transportiert werden. In jedem Fall ist die Gabe von Sauerstoff indiziert (auch als sehr wirksamer pulmonaler Vasodilatator). Zur Behandlung schwerer Formen des neurogenen Lungenödems wurden hirndrucksenkende Maßnahmen, wie kontrollierte Hyperventilation (arterieller pCO_2 [$paCO_2$]=32–35 mm Hg, $ET-pCO_2$ =35–37 mm Hg) [41], Manitinfusionen [14] sowie chirurgische Interventionen in Form einer Ventrikulostomie bzw. direkter Dekompression [31] als erfolgreiche Verfahren beschrieben.

Beatmung

In der dargestellten Kasuistik wurde die Patientin aufgrund der zunehmenden Bewußtseinstrübung intubiert und im weiteren, zunächst unter der Vorstellung eines erhöhten ICP nach intrazerebraler Blutung, kontrolliert hyperventi-

liert. Ein Problem stellt in diesen Fällen die Beatmung mit PEEP dar. Zur Verbesserung des Gasaustauschs beim Lungenödem grundsätzlich indiziert, kann der Einsatz eines positiven endexpiratorischen Drucks nur bis zu einer Grenze von etwa 5–6 cmH_2O ohne gleichzeitige Kontrolle des ICP empfohlen werden [58]. Schon bei Werten von 4–8 cmH_2O konnte von Shapiro bei einem Teil der Patienten ein Anstieg des Hirndrucks nachgewiesen werden [105]. Höhere Werte lassen den ICP in jedem Fall weiter ansteigen, sodaß ein circulus vitiosus die Folge sein kann [41]. Wenn möglich, sollte nach Klinikaufnahme eine Optimierung und Weiterführung der Beatmung unter kontinuierlicher Hirndruckmessung vorgenommen werden [21].

Cortison

Als therapeutische Intervention erscheint auch Methylprednisolon sinnvoll zu sein. Edmons et al. sahen mit niedrigdosierten Methylprednisolon-Aerosol (0,05 mg/kg pro KG/h) im Tierversuch die besten Erfolge [29]. Auch die intravenöse Gabe von Methylprednisolon (40 mg/kg) führte zu einer deutlich geringeren Ausprägung des NLE [83]. Die Wirkung des Kortison scheint auf einer weitgehenden Unterdrückung der hämodynamischen Entgleisung sowie auf einer zellmembranstabilisierenden Wirkung zu basieren. Bei der Therapie eines NLE sollten alle Medikamente oder Maßnahmen vermieden werden, von denen eine hirndrucksteigernde Wirkung angenommen wird.

Pathophysiologie des Neurogenen Lungenödems (Modell)

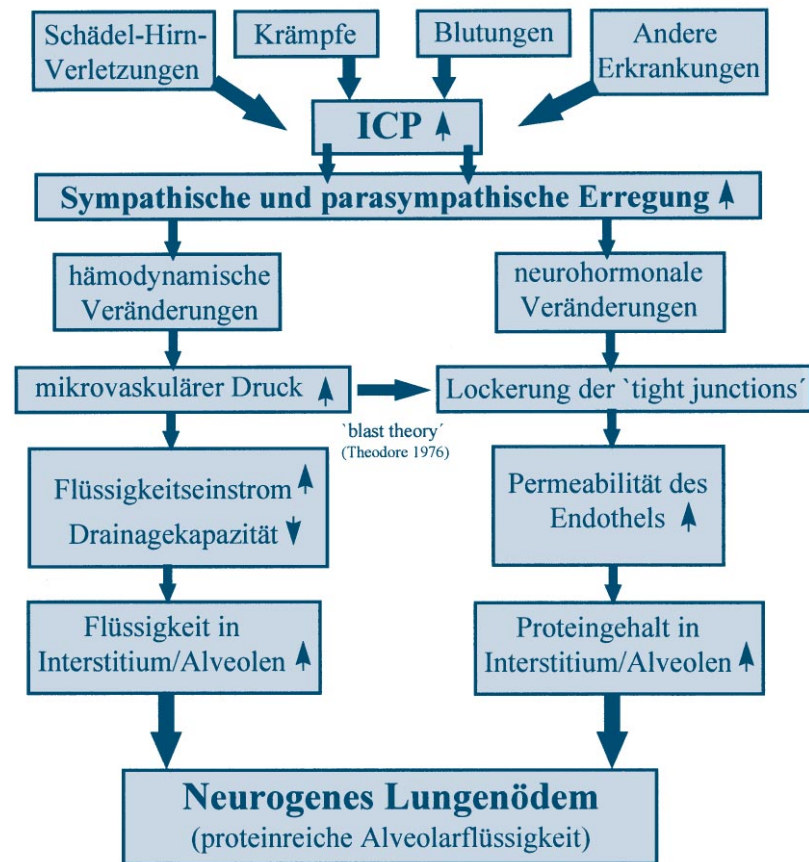


Abb. 2 ▲ Das Flußdiagramm zeigt die Entstehung eines Neurogenen Lungenödems. Auslösend ist in jedem Fall eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Über zwei, wahrscheinlich unabhängig voneinander ablaufende pathophysiologische Mechanismen kommt es im Verlauf zum Übertritt von Flüssigkeit und Eiweiß in das Lungeninterstitium bzw. in die Alveolen

Tabelle 2

Die Therapie des Neurogenen Lungenödems sollte an vier Leitzielen orientiert sein: Senkung des Hirndrucks, Verbesserung der Sauerstoffversorgung, Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens und Steigerung der Inotropie. Die daraus resultierenden wesentlichen Maßnahmen der Primärtherapie sind tabellarisch zusammengefaßt

1. Hirndruck senken	2. Oxygenierung verbessern
<p>Basismaßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oberkörperhochlagerung • hirndrucksteigernde Medikamente vermeiden <p>Erweiterte Maßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osmodiuretika (z.B. Manit) • Intubation+kontroll. Hyperventilation (PaCO₂=32–35 mm Hg) • ggf. chirurgische Intervention (Trepanation) 	<p>O₂-Gabe</p> <ul style="list-style-type: none"> • über Nasensonde/Maske (6 l/min) • Glucocorticoide (Acrosol, bzw. i.v.) (?) <p>ggf. Intubation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beatmung • PEEP <4–8 mm Hg (cave Hirndrucksteigerung) • ggf. Relaxation
3. Pre- und Afterload senken	4. Inotropie steigern
<p>ggf. unblutiger Aderlaß</p> <p>Vasodilatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitroglycerin • Dihydrazalin • Nitroprussid-Natrium • ggf. Alpha-Rezeptorenblocker <p>Diuretika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furosemid 	<p>beta-adrenerge Substanzen</p> <p>z.B.: • Dobutamin</p> <p>ggf. Vagusblockade</p> <p>z.B.: • Atropin</p>

Therapie der hämodynamischen Veränderungen

Zur Verbesserung der Folgen der autonomen Entgleisung beim NLE wird die symptomatische Gabe von vasodilierenden Medikamenten (z.B. Nitroglycerin, Dihydrazalin oder Nitroprussid-Natrium) in Kombination mit positiv inotropen Substanzen zur Erhöhung des Herzzeitvolumens empfohlen [14]. Auch kann u.E. die Gabe eines rasch wirkenden Diuretikums (z.B. Furosemid) zur weiteren Vorlastsenkung angezeigt sein.

Bei ausgeprägtem systemischem Hochdruck sollte eine Therapie mit alpha-Rezeptor-Blockern erwogen werden. Aus Tierversuchen wird über den erfolgreichen Einsatz von Chlorpromazin beim NLE berichtet [124]. Der Einsatz vornehmlich beta-adrenerger Substanzen (z.B. Dobutamin) scheint zur Steigerung der Inotropie des Herzmuskels sinnvoll. Es finden sich sowohl aus Tierversuchen als auch in klinischen Berichten Hinweise auf den positiven

Einfluß dieser Substanzen beim NLE [25, 54, 101]. In diesem Zusammenhang ist ggf. auch ein Behandlungsbeginn mit Digitalispräparaten zu erwägen. Bei überwiegender Vagusstimulation könnte die Gabe von Atropin sinnvoll sein, indem indirekt eine positiv inotrope Wirkung induziert wird [21]. Tierexperimentell erfolgreich waren ebenfalls die Induktion einer vorübergehenden Hypovolämie bzw. eine Stellatumblockade zur Verbesserung der Hämodynamik [6, 85].

Zur Therapie der beobachteten Permeabilitätsstörung liegen bisher ebenfalls nur Ergebnisse aus experimentellen Arbeiten vor. Neben dem erfolgreichen Einsatz von hyperbarer Sauerstofftherapie [47], konnte auch ein günstiger Einfluß von beta-adrenergen Substanzen nachgewiesen werden [38, 93]. Der Einsatz von Diphenylhydantoin (DPH) und Chlorpromazin scheinen speziell für die Eindämmung der Permeabilitätsstörung einen positiven Effekt zu haben [85, 123], ohne daß der zugrundliegende

pharmakologische Mechanismus aufgeklärt wäre.

Schlußfolgerung

Das NLE ist eine seltene, immer lebensbedrohliche Komplikation nach pathologischer Erhöhung des ICP jeglicher Ätiologie. Ein NLE muß immer dann angenommen werden, wenn sich nach einer Schädigung des zentralen Nervensystems akut ein pulmonales Ödem entwickelt und andere Ursachen für die pulmonalen Veränderungen wie z.B. Aspiration, primär myokardiales Versagen oder toxische Einwirkungen ausgeschlossen werden können. Das Ödem scheint in der frühen Form als Folge einer fulminanten hydrostatischen Druckbelastung (Cushingreaktion), in der verzögerten Ausprägung im Rahmen einer Permeabilitätsstörung der Lungenstrombahn (möglicherweise als Ausdruck einer systemischen Entzündungsreaktion [SIRS]) zu entstehen. Die Klärung der genauen pathophysiologischen Zusammenhänge wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein müssen.

Fazit für die Praxis

Definition

Das neurogene Lungenödem (NLE) ist definiert als ein pulmonales Ödem, das sich akut nach einer Schädigung des zentralen Nervensystems entwickelt, wobei andere Ursachen für die pulmonalen Veränderungen, wie z.B. Aspiration, primär myokardiales Versagen oder toxische Einwirkungen ausgeschlossen werden können.

Pathophysiologie

Die Läsion des zentralen Nervensystems mit erhöhtem intrakraniellen Druck trigert eine ausgeprägte Stimulation des autonomen Nervensystems, um die Perfusion des Gehirns aufrechtzuhalten. In der Folge exzessiver peripherer Vasokonstriktion kann es hierbei zum Linksversagen mit der Entstehung eines pulmonalen Ödems kommen. Neben den hydrostatischen Veränderungen ist aber auch eine direkte Permeabilitätsstörung der Lungenkapillaren beim NLE mit Übertritt von proteinreicher Flüssigkeit in die Alveolen nachweisbar.

Therapie

Die Therapie setzt sich zusammen aus der

- Senkung des Hirndrucks und
- der Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens bei gleichzeitiger Steigerung der myokardialen Inotropie.

Literatur

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (1992) **Consensus Conference definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.** Crit Care Med 20: 864–874
2. Bauer M (1996) **Pathophysiologie der Sepsis. Aktuelle Konzepte.** Anaesthesist 45: 313–322
3. Beckmann DL, Iams SG (1979) **Circulating catecholamines in cats before and after lethal head injury.** Proc Soc Exp Biol Med 160: 200–202
4. Beckmann DL, Ginty DD, Gaither AC (1987) **Neurogenic pulmonary edema in a pulmonary normotensive model.** Proc Soc Exp Biol Med 186: 170–173
5. Bekemeyer WB, Pinstein ML (1989) **Neurogenic pulmonary edema: new concepts of an old disorder.** South Med J 82: 380–383
6. Bell SD, Ingram C, Santora AH, Rodziewicz TL (1986) **Stellate ganglion block in neurogenic pulmonary edema [letter].** South Med J 79: 262
7. Brashear RE, Pamintuan RL (1971) **Increased pulmonary diffusing capacity and elevated cerebrospinal fluid pressure.** J Appl Physiol 30: 844–846
8. Bosso FJ, Lang SA, Maron MB (1990) **Role of hemodynamics and vagus nerves in development of fibrin-induced pulmonary edema.** J Appl Physiol 69: 2227–2232
9. Braude N, Ludgrove T (1989) **Neurogenic pulmonary edema precipitated by induction of anesthesia.** Br J Anaesthesia 62: 101–103
10. Brown RH Jr, Beyerl BD, Iseke R, Lavayne MH (1986) **Medulla oblongata edema associated with neurogenic pulmonary edema. Case report.** J Neurosurg 64: 494–500
11. Bruera E, Miller MJ (1989) **Non-cardiogenic pulmonary edema after narcotic treatment for cancer pain.** Pain 39: 297–300
12. Cameron GR, De JN (1949) **Experimental pulmonary edema of nervous origin.** J Pathol Bacteriol 61: 161–173
13. Casas I, del Valle M, Foster J, Nielsen E (1987) **Cerebellar hemorrhage and neurogenic pulmonary edema.** Rev Chil Pediatr (Abstr) 58: 160–163
14. Casey WF (1983) **Neurogenic pulmonary oedema.** Anaesthesia 38: 985–988
15. Chen HI, Lin JD, Liao JF (1981) **Participation of regional sympathetic outflows in the centrogenic pulmonary pathology.** Am J Physiol 240: 109–115
16. Chen HI (1995) **Hemodynamic mechanisms of neurogenic pulmonary edema.** Biol Signals 4: 186–192
17. Chen HI, Huang HS, Yang JG, Wang D (1992) **Vasodilator and oxidant scavenger in the neurogenic pulmonary edema induced by cerebral compression.** Chin J Physiol 35: 123–131
18. Chen MQ, Zhang YF, Shi YM, Yao DF, Zhong JG (1990) **Alteration of sympathetic activity, plasma catecholamine content and pulmonary surfactant in neurogenic pulmonary edema in rats.** Sheng Li Hsueh Pao (Abstr) 42: 490–495
19. Chiles BW, Cooper PR (1996) **Current concepts: acute spinal injury.** N Engl J Med 334: 514–520
20. Chotmongkol V, Thiensiri C, Boonma P (1990) **Neurogenic pulmonary edema associated with meningitis.** J Med Assoc Thai (Abstr) 73: 530–532
21. Colice GL, Matthey MA, Bass E, Matthey RA (1984) **Neurogenic pulmonary edema.** Am Rev Respir Dis 130: 941–948
22. Colice GL (1985) **Neurogenic pulmonary edema.** Clin Chest Med 6: 473–489
23. Cushing H (1901) **Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression.** Bull Johns Hopkins Hosp 12: 290–292
24. Darnell JD, Jay SJ (1982) **Recurrent postictal pulmonary edema: a case report and review of the literature.** Epilepsia 23: 71–83
25. Deehan SC, Grant IS (1996) **Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: effect of dobutamine.** Intensive Care Med 22: 672–676
26. Dettbarn CL, Davidson LJ (1989) **Pulmonary complications in the patient with acute head injury: neurogenic pulmonary edema.** Heart Lung 18: 583–589
27. Ducker TB, Simmons RL (1968) **Increased intracranial pressure and pulmonary edema. Part 2: The hemodynamic response of dogs and monkeys to increased intracranial pressure.** J Neurosurg 28: 118–123
28. Ducker TB, Simmons RL, Anderson RW (1968) **Increased intracranial pressure and pulmonary edema. Part 3: The effect of increased intracranial pressure on the cardiovascular hemodynamics.** J Neurosurg 29: 475–483
29. Edmons HL Jr, Cannon HC Jr, Garretson HD, Dahlquist G (1986) **Effects of aerosolized methylprednisolone on experimental neurogenic pulmonary injury.** Neurosurgery 19: 36–40
30. Ell SR (1991) **Neurogenic pulmonary edema. A review of the literature and perspective.** Invest Radiol 26: 499–506
31. Findler G, Cotev S (1980) **Neurogenic pulmonary edema associated with a colloid cyst in the third ventricle.** J Neurosurg 52: 395–398
32. Fischer A, Aboul-Nasr HAT (1979) **Delayed nonfatal pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage.** J Neurosurg 51: 856–859
33. Fourneau (1897/98) **Thèse de Paris.** (Zit. n. Hess 1934 [42])
34. Fredberg U, Botker HE, Romer FK (1988) **Acute neurogenic pulmonary oedema following generalized tonic clonic seizure. A case report and review of the literature.** Eur Heart J 9: 933–936
35. Garcia-Uria J, Hoff JT, Miranda S, Nishimura M (1981) **Experimental neurogenic pulmonary edema. Part 2: The role of cardiopulmonary pressure change.** J Neurosurg 54: 632–636
36. Gentiloni N, Schiavino D, Della Corte F, Ricci E, Colosimo C (1992) **Neurogenic pulmonary edema: a presenting symptom in multiple sclerosis.** Ital J Neurol Sci 13: 435–438
37. Graf CJ, Rossi NP (1975) **Pulmonary edema and the central nervous system: a clinicopathological study.** Surg Neurol 4: 319–325
38. Hakim TS, Minnear FL, Van der Zee H, Barie PS, Malik AB (1981) **Adrenoceptor control of lung fluid and protein exchange.** J Appl Physiol 51: 68–72
39. Harrison W, Liebow AA (1952) **The effect of increased intracranial pressure on the pulmonary circulation in relation to pulmonary edema.** Circulation 5: 824–832
40. Hashiba Y, Ishikawa N, Sumita T, Takagi K, Hidaka H, Satake T (1989) **Capsaicin-sensitive nerves exert an inhibitory effect on the development of fibrin-induced pulmonary edema in rats.** Am Rev Respir Dis 140: 652–658
41. Hemmer M (1985) **Ventilatory support for pulmonary failure of the head trauma patient.** Bull Eur Physiopathol Respir 21: 287–293
42. Hess L (1934) **Über Lungenödem bei organischen Nervenerkrankungen.** Wien Med Wochenschr 11: 285–288
43. Hirabayashi A, Nishiwaki K, Shimada Y, Ishikawa N (1996) **Role of neuropeptide Y and its receptor subtypes in neurogenic pulmonary edema.** Eur J Pharmacol 296: 297–305
44. Hope JA (1832) **Treatise on the diseases of the heart and great vessels.** Kidd, London (Lea & Blanchard, Philadelphia 1842), p 246. (Zit. n. Fischer [32])
45. Hoff JT, Nishimura M, Garcia-Uria J, Miranda S (1981) **Experimental neurogenic pulmonary edema. Part 1: The role of systemic hypertension.** J Neurosurg 54: 627–631
46. Hsu JR, Kuo ML, Chang SC, Jeng NC, Perng RP (1992) **Neurogenic pulmonary edema following a grand mal seizure: a case report.** Chung Hua I Hsueh Tsai Chih Taipei 49: 294–296

47. Iazzetti PE, Maciel RE (1988) **Effects of hyperbaric oxygen on the rat neurogenic pulmonary edema.** *Braz J Med Biol Res* 21:153–156
48. Johnston SC, Darragh TM, Simon RP (1996) **Postictal pulmonary edema requires pulmonary vascular pressure increases.** *Epilepsia* 37:428–432
49. Jones TA, Townsley MI, Weidner WJ (1982) **Effects of intracranial and left arterial hypertension on lung fluid balance in sheep.** *J Appl Physiol* 52:1324–1329
50. Jourdan C, Artru F, Convert J, Mottolese C, Poirot I, Lamy B, Deschamps J, Chiara Y (1990) **Neurogenic pulmonary edema, complication of meningeal hemorrhage: report of 4 cases.** *Agressologie (Abstr)* 31:395–403
51. Kiker JD, Woodside JR, Jelinek GE (1982) **Neurogenic pulmonary edema associated with autonomic dysreflexia.** *J Urol (Abstr)* 128:1038–1039
52. Klein MD (1987) **Neurogenic pulmonary edema.** *Am Fam Physician* 36:141–145
53. Knoblich OE, Gaab M, Weber W, Dietrich K, Meyendorf R (1980) **Intracranial pressure and electric activity of the brain in various forms of experimental and clinical seizures.** *Neurosurg Rev* 3:243–249
54. Knudsen F, Jensen HP, Petersen PL (1991) **Neurogenic pulmonary edema: Treatment with dobutamine.** *Neurosurgery* 29:269–270
55. Kolisko A (1913) **Plötzlicher Tod aus natürlicher Ursache.** In: Dittich P (Hrsg) *Handbuch der ärztlichen Sachverständlichkeit*, Bd 2. Wien Leipzig
56. Kowalski ML, Didier A, Kaliner MA (1989) **Neurogenic inflammation in the airways. I. Neurogenic stimulation induces plasma protein extravasation into the rat airway lumen.** *Am Rev Respir Dis* 140:101–109
57. Krasney JA (1994) **A neurogenic basis for acute altitude illness.** *Med Sci Sports Exerc* 26:195–208
58. Lagerkranser M, Pehrsson K, Sylvé Ch (1982) **Neurogenic pulmonary oedema.** *Acta Med Scand* 212:267–271
59. Lee DS, Kobrine A (1983) **Neurogenic pulmonary edema associated with ruptured spinal cord arteriovenous malformation.** *Neurosurgery* 12:691–693
60. Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS (1989) **A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy.** *Ann Neurol* 26:195–203
61. Lei YH, Barnes PJ, Rogers DF (1996) **Involvement of hydroxyl radicals in neurogenic airway plasma exudation and bronchoconstriction in guinea pigs in vivo.** *Br J Pharmacol* 117:449–454
62. Levasseur JE, Patterson JL Jr, Garcia CI, Moskowitz MA, Choi SC, Kontos HA (1993) **Effect of neonatal capsaicin treatment on neurogenic pulmonary edema from fluid-percussion brain injury in the adult rat.** *J Neurosurg* 78:610–618
63. Li C, Geffer WB (1992) **Acute pulmonary edema induced by overdosage of phenothiazines.** *Chest* 101:102–104
64. Liao JJ, Wong CW, Cheng WC, Tzau WC (1995) **Postictal neurogenic pulmonary edema during uncal herniation – a case report and literature review.** *Chang Keng I Husuch* 18:68–72
65. Lin CN, Howng SL, Kuo TH, Hwang SL, Kao EL (1992) **Neurogenic pulmonary edema: five case reports.** *Koa Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 8:510–519
66. Locke CF, Sing RF, Sing RF (1993) **Neurogenic pulmonary edema.** *J Am Osteopath Assoc* 93:382–384
67. Loewy AD, McKellar S (1980) **The neuroanatomical basis of central cardiovascular control.** *Fed Proc* 39:2495–2503
68. Lubnin A (1995) **Severe neurogenic pulmonary edema as a result of rupture of a giant intracranial arterial aneurysm.** *Anesthesiol Reanimatol* 6:57–60
69. Lugin D, Chave S, Raucoules M, Grimaud D (1996) **Disturbances of transvascular fluid exchanges by capillary injury.** *Ann Fr Anesth Reanim* 15:436–446
70. Marie FW, Patton HD (1956a) **Neural structures involved in the genesis of preoptic pulmonary edema, gastric erosions and behavior changes.** *Am J Physiol* 184:345–350
71. Marie FW, Patton HD (1956b) **Role of the splanchnic nerve and the adrenal medulla in the genesis of preoptic pulmonary edema.** *Am J Physiol* 184:351–355
72. Maron MD, Dawson CA (1980) **Pulmonary vasoconstriction caused by elevated cerebrospinal fluid pressure in the dog.** *J Appl Physiol* 49:73–78
73. Maron MB (1985) **A canine model of neurogenic pulmonary edema.** *J Appl Physiol* 59:1019–1025
74. Maron MB (1990) **Pulmonary vasoconstriction in a canine model of neurogenic pulmonary edema.** *J Appl Physiol* 68:912–918
75. Maron MB, Holcomb PH, Dawson DA, Rickaby DA, Clough AV, Linehan JH (1994) **Edema development and recovery in neurogenic pulmonary edema.** *J Appl Physiol* 77:1155–1163
76. Matsumura H, Iwai F, Ichikizaki K (1991) **Ischemic myocardial disorder in acute phase subarachnoidal hemorrhage: clinical study of 52 patients.** *No Shikei Geka* 19:349–357
77. Matsuno A, Hashizume K, Kazekawa K, Suzuki K (1992) **Unexpected air embolism during an aneurysmal operation in supine position – a case report and a speculation about its pathogenesis.** *No To Shinkei* 44:77–80
78. Mayer SA, Fink ME, Homma S, Sherman D, LiMandri G, Lennihan L, Solomon RA, Klebanoff LM, Beckford A, Raps EC (1994) **Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage.** *Neurology* 44:815–820
79. Mayer SA, LiMandri G, Sherman D, Lennihan L, Fink ME, Solomon RA, Ditullio M, Klebanoff LM, Beckford A, Homma S (1995) **Electrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hemorrhage.** *J Neurosurg* 83:889–896
80. McDonald RJ, Bruckner LV, Repine JE (1989) **Neutrophil elastase augments acute edematous injury in isolated rat lungs perfused with neutrophil cytoplasts.** *Am Rev Res Dis* 140:1825–1827
81. Melot C, Jakobs P, Naeije R (1984) **Low-capillary-pressure pulmonary edema occurring in the acute phase of myocardial infarction.** *Ann Fr Anesth Reanim* 3:41–43
82. Minnear FL, Barie PS, Malik AB (1981) **Effect of epinephrine and norepinephrine infusion on lung fluid balance in sheep.** *J Appl Physiol* 50:1353–1357
83. Minnerer EL, Connell RS (1982) **Prevention of aconitine induced neurogenic pulmonary edema (NPE) with hypovolemia or methylprednisolone.** *J Trauma* 22:121–128
84. Morguet AJ, Kreuzer H (1994) **Neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage.** *Z Kardiol* 83:299–305
85. Moss G, Stein AA (1975) **Cerebral etiology of the acute respiratory distress syndrome: diphenylhydantoin prophylaxis.** *J Trauma* 15:39–41
86. Moutier F (1918) **Hypertension et mort par oedeme pulmonaire aigu, chez les blessés crâniocéphaliques.** *Presse Med* 26:108–109
87. Nakamura J, Zhang SW, Ishikawa N (1987) **Role of pulmonary innervation in canine in situ lung-perfusion preparation: a new model of neurogenic pulmonary edema.** *Clin Pharmacol Physiol* 14:535–542
88. Naunyn B, Schreiber J (1881) **Ueber Gehirndruck.** *Arch Exp Path Pharmacol* 14:1–112
89. Newmann MH, Kligerman M, Wilcox M (1984) **Pulmonary hypertension, pulmonary edema, and decreased pulmonary compliance produced by increased ICP in cats.** *J Neurosurg* 60:1207–1213
90. Ohlmacher AP (1910) **Acute pulmonary edema as a terminal event in certain forms of epilepsy.** *Am J Med Sci* 139:417–422
91. Pascual M, Chevrolet JC (1990) **Neurogenic pulmonary edema complicating a generalized epileptic crisis.** *Schweiz Med Wochenschr* 120:409–413
92. Patterson CE, Barnhard JW, Lafuze JE, Hutt MT, Baldwin SJ, Rhoades RA (1989) **The role of activation of neutrophils and microvascular pressure in acute pulmonary edema.** *Am Rev Dis* 140:1052–1062
93. Person CGA, Ekman M, Erjefalt I (1979) **Vascular anti-permeability effects of beta-receptor agonist and theophylline in the lung.** *Acta Pharmacol Toxicol* 44:216–220

94. Phanthumchinda K, Khaoroptham S, Kongratananan N, Rasmeechan S (1988) **Neurogenic pulmonary edema associated with spinal cord infarction from arteriovenous malformation.** *J Med Assoc Thai (Abstr)* 71: 150–153
95. Pilati CF, Maron MB, Bosso FJ (1995) **Role of EDRF in the cardiopulmonary dysfunction produced by massive sympathetic activation.** *J Appl Physiol* 78: 1642–1650
96. Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, Davis JW, Mackersie RC, Toyt DB (1995) **Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries.** *J Trauma Injury Infection Critical Care* 39: 860–868
97. Rosell S (1980) **Neuronal control of microvessels.** *Annu Rev Physiol* 42: 359–371
98. Sato K, Masuda T, Kikuno T, Kobayashi A, Ikeda Y, Ohwada T, Kikawada R (1990) **Left ventricular asynergy and myocardial necrosis accompanied by subarachnoid hemorrhage: contribution of neurogenic pulmonary edema.** *J Cardiol* 20: 359–367
99. Schell AR, Shenoy MM, Friedman SA, Patel AR (1987) **Pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage. Evidence for a cardiogenic origin.** *Arch Intern Med* 147: 591–592
100. Schraeder PL, Lathers CM (1989) **Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death.** *Epilepsy Res* 3: 55–62
101. Schranz D, Stopfkuchen H, Jungst BK (1981) **Hemorrhagic pulmonary edema and cardiac failure following isolated head injury. Treatment with dobutamine and nitroglycerin.** *Monatsschr Kinderheilkd* 129: 248–250
102. Schraufnagel DE, Patel KR (1990) **Sphincters in pulmonary veins. An anatomic study in rats.** *Am Rev Respir Dis* 141: 721–726
103. Schroth WS, Tenner SM, Rappaport BA, Mani R (1992) **Multiple sclerosis as a cause of atrial fibrillation and electrocardiographic changes.** *Arch Neurol* 49: 422–424
104. Shanahan WT (1908) **Acute pulmonary edema as a complication of epileptic seizures.** *NY Med J* 37: 54–56
105. Shapiro HM, Marshall LF (1978) **Intracranial pressure responses to PEEP in head-injured patients.** *J Trauma* 18: 254–256
106. Shibamoto T, Wang HG, Tanaka S, Koyama S (1995) **No effects of large doses of catecholamines on vascular permeability in isolated blood perfused dog lungs.** *Acta Physiol Scand* 155: 127–135
107. Simmons RL, Martin AM Jr, Heisterkamp CA, Ducker TB (1969) **Respiratory insufficiency in casualties: II. Pulmonary edema following head injury.** *Ann Surg* 170: 39
108. Simon RP, Bayene LL (1984) **Pulmonary flow alteration during intracranial hypertension in sheep.** *Ann Neurol* 15: 188–194
109. Simon RP (1993) **Neurogenic pulmonary edema.** *Neurol Clin* 11: 309–323
110. Simon RP, Gean Marton AD, Sander JE (1991) **Medullary lesion inducing pulmonary edema: A magnetic resonance imaging study.** *Ann Neurol* 30: 727–730
111. Singbartl G (1983) **Permeability pulmonary edema (neurogenic pulmonary edema) following isolated head and brain injury.** *Anaesthesist* 32: 417–426
112. Talman WT, Perrone MH, Reis DJ (1981) **Acute hypertension after the local injection of kainic acid into the nucleus tractus solitarius in the dog.** *Circ Res* 48: 292–298
113. Terrence CF, Rao GR, Perper JA (1981) **Neurogenic pulmonary edema in unexpected death of epileptic patients.** *Ann Neurol* 9: 458–464
114. Theodore J, Robin ED (1976) **Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE).** *Am Rev Respir Dis* 113: 405–411
115. Touho H, Karasawa J, Shishido H, Yamada K, Yamazaki Y (1989) **Hypoxemia in the acute stage of hypertensive intracerebral hemorrhage, with special reference to increased extravascular lung water.** *Neurol Med Chir (Tokyo) (Abstr)* 29: 724–727
116. Van der Zee H, Malik AB, Lee BC, Hakim TS (1980) **Lung fluid and protein exchange during intracranial hypertension and role of sympathetic mechanisms.** *J Appl Physiol* 48: 273–280
117. Van der Zee H, Neumann PH, Minnear FL, Malik AB (1983) **Effects of transient intracranial hypertension on lung fluid and protein exchange.** *J Appl Physiol* 54: 178–184
118. Wagle VG, Hall A, Voytek T, Silberstein H, Uphoff DF (1990) **Aqueductal (pencil) glioma presenting as neurogenic pulmonary edema: a case report.** *Surg Neurol* 34: 435–438
119. Watanabe T, Sekiguchi K, Inoue A, Taniguchi Y, Sato S (1992) **Clinical evaluation of neurogenic pulmonary edema following acute stage of subarachnoid hemorrhage.** *No Shinkei-Geka* 20: 417–422
120. Wauchob TD, Brooks RJ, Harrison KM (1984) **Neurogenic pulmonary edema.** *Anesthesia* 39: 529–534
121. Weir BK (1978) **Pulmonary edema following fatal aneurysm rupture.** *J Neurosurg* 49: 502–507
122. Weisman SJ (1939) **Edema and congestion of the lungs resulting from intracranial hemorrhage.** *Surgery* 6: 722–729
123. Wohns RNW, Kerstein MD (1982) **The role of dilantin in the prevention of pulmonary edema associated with cerebral hypoxia.** *Crit Care Med* 10: 436–443
124. Wohns RN, Tamas L, Pierce KR, Howe JF (1985) **Chlorpromazine treatment for neurogenic pulmonary edema.** *Crit Care Med* 13: 210–211
125. Wright RS, Feuerman T, Brown J (1989) **Neurogenic pulmonary edema after trigeminal nerve blockade.** *Chest* 96: 436–438
126. Young M, Sciurba F, Rinaldo J (1987) **Delirium and pulmonary edema after completing a marathon.** *Am Rev Respir Dis* 136: 737–739