

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Glukokortikoide in der Neurointensivmedizin - welche Indikationen sind gesichert ?

Briegel J, Möhnle P, Uhl E

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2008; 9 (2), 7-12

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

ÖGSF Online-Fortbildung: **Veranstaltung der ÖGSF Schlaganfall - was sind die Aufgaben für den/die Allgemeinmediziner*in**

21. Oktober 2021 17.00 bis 18.00 Uhr



Referent:
Prim. Ass. Prof. Dr. Karl Matz
Vorstand Abteilung für Neurologie
Landeskrankenhaus Baden-Mödling

Jetzt online unter
<https://bit.ly/2XFdSHK> anmelden

Onlineanmeldung



Die Teilnahme an dieser Fortbildungsveranstaltung ist Angehörigen der Fachkreise gemäß Pharmig VHC Artikel 2.2 vorbehalten und ist nicht übertragbar.

Wissenschaftlicher Fortbildungsanbieter:
Österreichische Schlaganfall Gesellschaft, 1070 Wien

Mit freundlicher Unterstützung von  **Boehringer
Ingelheim**

Change.Pain:

compact

PAIN FOR EXPERTS

Virtuelle Fortbildung

Themenschwerpunkte:

Schmerzmedizin | Palliativtherapie
Migräne | Neuropathische Schmerzen

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc

Jetzt anmelden!

**Do.,
28.10.**
17:00 – 20:00
Uhr

**Fr.,
29.10.**
17:00 – 19:15
Uhr

**GRÜNENTHAL**

Glukokortikoide in der Neurointensivmedizin – welche Indikationen sind gesichert?

P. Möhnle¹, E. Uhl^{2,3}, J. Briegel¹

Kurzfassung: Der Einsatz von Glukokortikoiden ist im klinischen Alltag in der Intensivmedizin weit verbreitet, so auch bei der Behandlung von Patienten mit neurologischen bzw. neurochirurgischen Krankheitsbildern. Glukokortikoide wirken sowohl über genomische als auch nicht-genomische Mechanismen antiinflammatorisch und immunsuppressiv, eine daraus resultierende neuroprotektive Wirkung wird bei verschiedenen Krankheitsbildern postuliert. Im Sinne der evidenzbasierten Medizin ist der Einsatz von Glukokortikoiden in der Neurointensivmedizin streng genommen allerdings nur bei bakterieller Meningitis gerechtfertigt. Für die Gabe von Glukokortikoiden bei Hirntumoren sprechen jedoch 40 Jahre klinische Erfahrung und die Ergebnisse bildgebender Untersuchungen, kontrollierte klinische Studien für diese Indikation fehlen allerdings bis heute. Das vielerorts durchgeführte Protokoll zur Hochdosis-Methylprednisolon-Therapie beim spinalen Trauma ist lediglich durch retrospektive Subgruppenanalysen abgesichert, nicht jedoch durch prospektive, kontrollierte Studien. Bei neurovaskulären Notfällen wie Schlaganfall und Subarachnoidalblutung ist ein Benefit durch Glukokortikoide gerade aufgrund neuerer experimenteller Studien denkbar, aber bis-

lang unzureichend untersucht. Die adjuvante Gabe von Glukokortikoiden bei raumfordernden intrazerebralen Abszessen wird zwar aufgrund der antiödematösen Wirkung empfohlen, jedoch fehlen auch hier klinische Studien. Nach der derzeitigen Studienlage sollte in jedem Fall bei Schädel-Hirn-Trauma aufgrund gravierender Nebenwirkungen auf eine hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden verzichtet werden. Beachtenswert ist, dass eine Reihe von Hochdosis-Glukokortikoid-Studien in der Neurointensivmedizin vorzeitig abgebrochen wurden aufgrund des gehäufteten Auftretens von Komplikationen wie z. B. schwerer sekundärer Infektionen oder Diabetes mellitus unter hochdosierter Glukokortikoidgabe.

Abstract: Glucocorticoids in Neurointensive Care – Critical Appraisal of the Current Evidence. The use of glucocorticoids in intensive care medicine is common, especially in neurological and/or neurosurgical patients. The effects of immunosuppressive and antiinflammatory effects of glucocorticoids are based on both genomic and non-genomic mechanisms. A neuroprotective effect has been discussed for a variety of disease patterns. However,

under the terms of evidence-based medicine, the treatment of bacterial meningitis is the only proven indication for the use of glucocorticoids in neurointensive care. Concerning the therapy of brain tumors with glucocorticoids, there are 40 years of positive clinical experience and positive results from radiologic studies, nevertheless, there has been a lack of corresponding controlled trials up to now. The widespread use of high-dose methylprednisolone for spinal trauma is based solely on the results of subgroup analyses, prospective controlled trials are lacking. In the neurovascular emergencies stroke and subarachnoid hemorrhage beneficial effects of glucocorticoids seem possible based on experimental data. Still, there is insufficient data to support a general use. In brain abscess, the use of glucocorticoids is recommended to reduce perifocal edema, however, no controlled trials have been performed. According to the available study results, glucocorticoids should be avoided in traumatic brain injury in any case. Importantly, in neurointensive care there is a remarkably high rate of preliminarily terminated research trials due to the complications of high-dose glucocorticoid therapy, mainly infectious morbidity and diabetes. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2008; 9 (2): 7–12.**

■ Einleitung

In der Intensivtherapie werden Glukokortikoide bei vielfältigen Indikationen zur Neuroprotektion eingesetzt. Dabei kommen unterschiedliche Präparate und Dosierungen zur Anwendung. Nur für einen Teil dieser Indikationen existiert ausreichendes Datenmaterial in Form von experimentellen und klinischen Studien. Nicht selten basieren Therapieentscheidungen bezüglich Glukokortikoiden auf klinischer Empirie oder auf Hypothesen. Zudem bestehen für bestimmte Indikationen in der Neurointensivmedizin seit Jahrzehnten Kontroversen über Sinn oder Unsinn einer Steroidtherapie.

Jüngstes Beispiel hierfür ist die Hochdosis-Glukokortikoidtherapie beim Schädel-Hirn-Trauma (SHT). Nachdem in den 1990er Jahren zunehmend auf Steroide bei SHT verzichtet wurde, kam im Jahre 1997 eine Metaanalyse zu dem Schluss, dass aus den bis dato publizierten Studien durch Glukokortikoide eine Reduktion der absoluten Sterblichkeit um 1–2 % möglich erscheint. Die Autoren empfahlen daher eine multizentrische Studie mit hoher Patientenzahl und einfachem Design durchzuführen [1]. Man berechnete, dass bei Rekrutierung von 20.000 Patienten mit SHT ein Nutzen von Glukokortikoiden nachgewiesen werden könne. Im Mai 2004 stoppte

das Steering Committee der CRASH- (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury-) Studie nach Rekrutierung von 10.008 erwachsenen Patienten mit SHT die Studie. Eine Analyse des „Safety Boards“ hatte ergeben, dass hochdosierte Steroide bei Patienten mit SHT und einem Punktwert von 14 oder weniger auf der Glasgow Coma Scale (GCS) nicht nur wirkungslos waren, sondern vielmehr die Sterberate signifikant erhöhten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war das Risiko, innerhalb von zwei Wochen zu versterben, in der Steroidgruppe höher (1052 [21,1 %] vs. 893 [17,9 %] Todesfälle; relatives Risiko 1,18 [95 %-CI 1,09–1,27]; p = 0,0001). Dabei war die Zunahme der Sterberate unabhängig von der Schwere der Verletzung (p = 0,22) oder dem Zeitintervall zwischen Verletzung und Behandlung (p = 0,05) [2].

Die Ergebnisse der CRASH-Studie machen deutlich, dass der Einsatz von Glukokortikoiden in der Notfall- und Intensivmedizin neben einem potentiellen Nutzen auch eine Gefährdung für den Patienten bedeuten kann – er ist ein zweischneidiges Schwert. Sicherlich sind die Überlegungen richtig, dass jede Schädigung im zentralen Nervensystem (ZNS), sei sie nun traumatischer, ischämischer oder infektiöser Genese, zu einer lokalen inflammatorischen Antwort führt. Richtig ist auch, dass diese Neuroinflammation mit anderen Mechanismen der akuten Neurodegeneration eng verbunden ist, wie mit toxischen Phänomenen, oxidativem Stress und Apoptose. Glukokortikoide sollten aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkungen prinzipiell geeignet sein, in diese Neuroinflammation attenuierend bzw. modulierend einzugreifen.

Aus der ¹Klinik für Anästhesiologie, der ²Neurochirurgischen Klinik, Klinikum der Universität München und der ³Neurochirurgischen Abteilung, LKH Klagenfurt
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Josef Briegel, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München, D-81366 München, Marchioninistraße 15;
E-mail: josef.briegel@med.uni-muenchen.de

Außerdem besitzen Glukokortikoide in höheren Dosen einen rasch stabilisierenden Effekt auf Zellmembranen und verhindern einen sekundären Gewebeschaden durch Membranlipidperoxidation.

In dieser Übersicht soll anhand physiologischer Grundlagen sowie experimenteller und klinischer Studienergebnisse dargestellt werden, bei welchen Indikationen in der Neurointensivmedizin der Einsatz von Glukokortikoiden gegenwärtig sinnvoll erscheint und durch entsprechende Studien abgesichert ist.

■ Genomische und nicht-genomische Effekte von Glukokortikoiden

Obwohl Glukokortikoide seit mehr als 50 Jahren im klinischen Einsatz sind, wurden erst in den letzten zehn Jahren wichtige Mechanismen zu deren Wirkungsweise aufgedeckt. Glukokortikoide besitzen genomische und nicht-genomische Effekte. Genomische Effekte sind für die klassischen Hormonwirkungen des Kortisols verantwortlich. Kortisol wie auch seine synthetischen Abkömmlinge (Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason u. a. m.) kontrollieren Gene, die Peptide und Proteine der unspezifischen Immunität („innate immunity“) kodieren. Die lipophilen Glukokortikoide passieren die Zellwand und binden nach Abspaltung von Hitzeschock-Protein an zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren. Danach transloziert der aktivierte Glukokortikoid-Rezeptorkomplex in den Nukleus, bindet an bestimmte Promotorgene und kann dort entweder die Transkriptionsrate von mRNA erhöhen („glucocorticoid-responsive elements“) oder abbremmen („negative glucocorticoid-responsive elements“). So wird die De-Novo-Synthese bestimmter antiinflammatorischer Peptide (z. B. Interleukin-10 [IL-10]) und Proteine (z. B. Lipocortin) erhöht oder die De-Novo-Synthese von proximalen, proinflammatorischen Zytokinen (Tumornekrosefaktor [TNF], Interleukin-1 [IL-1], Interleukin-6 [IL-6]) abgebremst. Durch direkte Interaktion von Glukokortikoid-Rezeptorkomplex mit Transkriptionsfaktoren wird dieser Effekt noch verstärkt. Die antiinflammatorischen Wirkungen von Glukokortikoiden sind vorwiegend auf genomische Effekte zurückzuführen. Sie treten nach frühestens 30 Minuten, meist aber erst nach 6 bis 8 Stunden ein, und sind bereits im hoch-physiologischen Konzentrationsbereich von Kortisol zu beobachten [3, 4].

Glukokortikoide können aber auch innerhalb von Sekunden bis Minuten über nicht-genomische Mechanismen wirken. Diese beruhen auf direkten Wechselwirkungen des Steroids mit der Zellmembran und sind erst zu beobachten, wenn alle zytosolischen Glukokortikoid-Rezeptoren besetzt sind, also in einem hohen pharmakologischen Dosisbereich (> 250 mg Prednisolon). Durch Bindung an Membran-ständige Rezeptoren und in höheren Dosen durch Einbau des Steroids in die Zellmembran ändert sich die physikochemische Eigenschaft der Zellmembran im Sinne einer Stabilisierung mit geringerer Permeabilität für Natrium und Kalzium. Dies führt zu einem Abfall von freiem Kalzium im Zytosol und zu einer Abnahme des ATP-Verbrauches, wohingegen an den Membranen der Mitochondrien die Protonenpermeabilität zunimmt. Die Fol-

Tabelle 1: Relative genomische und nicht-genomische Potenzen für verschiedene Glukokortikoide im Verhältnis zu Prednisolon (nach [6])

	Genomischer Effekt	Nicht-genomischer Effekt
Prednisolon	1	1
Methylprednisolon	1,25	2,5
Dexamethason	6,25	2,9
Betamethason	6,25	0,56

ge ist eine sofortige und anhaltende Aktivierung von immunkompetenten Zellen, die durch später einsetzende genomische Effekte unterstützt werden. Zudem wird ein sekundärer Gewebeschaden durch Membranlipidperoxidation abgemildert [4, 5].

Synthetische Glukokortikoide unterscheiden sich erheblich hinsichtlich ihrer genomischen und nicht-genomischen Effekte. Relative Potenzen nicht-genomischer Effekte bezogen auf Prednisolon wurden vor einigen Jahren hinsichtlich ihrer Wirkung auf immunkompetente Zellen ermittelt [6]. Vor allem Dexamethason und Methylprednisolon zeichnen sich durch relativ ausgeprägte nicht-genomische Effekte aus (Tab. 1). Diese Präparate werden häufig in der Neurointensivmedizin eingesetzt.

Eine Reihe von Indikationen zur Gabe von Glukokortikoiden in der Neurointensivmedizin zielt primär auf nicht-genomische Effekte ab und nur in geringerem Maße auf genomische Wirkungen. Präzise Dosis-Wirkungsbeziehungen einzelner Glukokortikoide sind nicht vollkommen geklärt. Jedoch sind genomische Effekte schon mit relativ niedrigen Dosen (< 60 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) zu erreichen, während nicht-genomische Effekte erst mit höheren Dosen (> 250 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) zu erzielen sind. Zu berücksichtigen ist insbesondere beim kritisch Kranken, dass jede hochdosierte Glukokortikoidgabe zu einer Down-Regulation von zytosolischen Glukokortikoid-Rezeptoren führt. Deshalb sind nach abruptem Absetzen von hochdosierten Glukokortikoiden aufgrund eines relativen Mangels an endogenem Kortisol sekundäre System-inflammatorische Syndrome möglich. Auch eine länger anhaltende, unspezifische Immunsuppression mit Komplikationen wie schweren sekundären Infektionen im Therapieverlauf sind in der Literatur immer wieder nach hochdosierter Glukokortikoidtherapie berichtet worden.

■ Die unspezifische Immunität des ZNS

Lange Zeit nahm man an, dass das Gehirn nicht in der Lage ist, eine Immunantwort zu entwickeln. Jedoch zeigt das Gehirn ein wohl organisiertes, unspezifisches Immunsystem, das sowohl auf lokale als auch auf systemische Reize mit Inflammation reagiert. Dieses in der Evolution bereits zu einem frühen Zeitpunkt angelegte unspezifische Immunsystem zeigt eine relativ uniforme Antwort auf bakterielle Infektionen, Ischämien oder traumatische Läsionen. In den zirkumventrikulären Bereichen, im Plexus choroideus und in den Leptomeningen sind konstitutiv CD14 and Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) exprimiert. Wird beispielsweise in diesen Bereichen mit Endotoxin stimuliert, lässt sich experimentell eine rasche

Transkription von Genen nachweisen, die proinflammatorische Peptide kodieren.

Mikroglia-Zellen stellen einen Teil des residenten Immunsystems des Gehirns dar und sind zur Phagozytose fähig [7]. Sie werden im Rahmen von Trauma, Ischämie, Infektion und neurodegenerativen Erkrankungen aktiviert und können zu progressivem neuronalem Schaden führen. Jedoch zeigen neue Befunde, dass diese Zellen und deren sezernierte Zytokine auch protektive Wirkungen auf neuronale Strukturen ausüben können, vorausgesetzt deren Aktivierung ist zeitlich kontrolliert und limitiert [8]. Jeder Schritt in der Kaskade der inflammatorischen Antwort wird durch genomische Effekte der Glukokortikoide kontrolliert. Glukokortikoide können abhängig von der Konzentration in der immunkompetenten Zelle sowohl die Expression inflammatorischer Peptide, Chemokine und Proteine hemmen oder zulassen (permissive Effekte) [9]. Neuere Untersuchungen belegen, dass hohe Konzentrationen von Glukokortikoiden oder aber der absolute Mangel an Glukokortikoiden neurodegenerativ wirken, während physiologische Konzentrationen ausgesprochen neuroprotektive Effekte aufweisen [9]. Dieses „fine tuning“ erfolgt über die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) durch TNF, IL-1 und IL-6. All diese Befunde legen die Hypothese nahe, dass Kortisol die immunologische Antwort des Organismus auf inflammatorische Stimuli regulieren und modulieren kann. Voraussetzung für diesen protektiven Effekt des Kortisols ist jedoch eine adäquate adrenokortikale Adaptation an die Stresssituation, das heißt eine ungestörte Funktion der HHNA.

■ **Relativer Kortisolmangel bei kritisch kranken Patienten/Intensivpatienten**

Der Anstieg von Kortisol bei kritisch kranken Patienten bzw. Intensivpatienten ist ein wichtiger protektiver Regulationsmechanismus des Organismus. Viele Akuterkrankungen oder Therapiemaßnahmen führen zu einem relativen Kortisolmangel [10]. Ein inzwischen viel diskutiertes Beispiel hierfür ist der septische Schock [11]. Auch in der Neurointensivmedizin werden zunehmend Gruppen von Patienten beschrieben, die

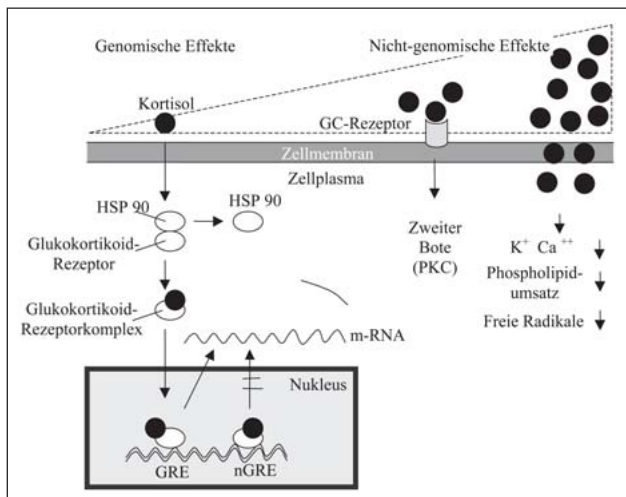


Abbildung 1: Genomische und nicht-genomische Glukokortikoidwirkungen in Abhängigkeit von der Konzentration

eine adrenokortikale Dysfunktion aufweisen. So wurde jüngst für Patienten mit SHT eine adrenokortikale Dysfunktion mit relativem Kortisolmangel beschrieben und eine Substitutionstherapie mit Hydrokortison diskutiert [12].

Klinisch von Bedeutung ist die bereits diskutierte „Down-Regulation“ zellulärer Glukokortikoid-Rezeptoren. Diese kann durch eine schwere systemische Inflammation oder, wie oben beschrieben, durch exogene Glukokortikoide induziert werden. Sowohl die Anzahl als auch die Affinität der zytosolischen Glukokortikoid-Rezeptoren nimmt ab. Ursache ist eine hohe lokale Konzentration proinflammatorischer Zytokine, die über Bildung von Transkriptionsfaktoren wie „activator protein 1“ und „nuclear factor kappa β“ zu einer Komplexbildung mit aktivierten Glukokortikoid-Rezeptorkomplexen führt. Hierdurch können die genomischen Effekte endogener Glukokortikoide, wie die des Kortisols, nicht mehr oder nur unzureichend vermittelt werden [13].

■ **Glukokortikoide bei Schädel-Hirn-Trauma**

Mit dem Abbruch der CRASH-Studie aufgrund einer erhöhten Sterblichkeit in der Steroidgruppe ist die Gabe von hoch dosiertem Methylprednisolon obsolet [2]. Dies geht konform mit den Empfehlungen der Brain Trauma Foundation von 2000 [14] sowie mit der aktualisierten Version der Empfehlungen von 2007, denen eine erneute Analyse der bislang zu diesem Thema existierenden Untersuchungen zugrunde gelegt wurde [15]. Ältere tierexperimentelle Untersuchungen belegen zwar, dass hochdosierte Steroide die Entwicklung eines Hirnödems nach SHT, die Bildung freier Sauerstoffradikale und die Lipidperoxidation abmildern. Offensichtlich werden diese Effekte mit gravierenden Nebenwirkungen erkauft, die zu einer erhöhten Sterblichkeit in der Steroidgruppe führen [2]. Möglicherweise erhöht eine Steroid-induzierte Hyperglykämie das Ausmaß neuronaler Läsionen nach SHT und löscht damit den potentiellen Nutzen aus. Ein anderer Aspekt ist, dass kurzfristige Steroidgaben länger bestehende Störungen im Bereich der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) nicht beheben können. Wie Dimopoulou et al. zeigen konnten, blieben bei einer Subgruppe von Patienten mit SHT anhaltend Störungen der HHNA bestehen. Dies ging mit Vasopressorpflichtigkeit und erhöhten Konzentrationen von IL-6 einher [12]. Der resultierende relative Kortisolmangel kann das Ausmaß der Neuroinflammation verstärken. Diese Daten geben Hinweise darauf, dass eine bestimmte Subgruppe von Patienten mit SHT von einer Kortisol-Substitutionstherapie mit Hydrokortison profitieren könnte [12].

■ **Glukokortikoide beim spinalen Trauma**

Sechs randomisierte Studien wurden zum Einsatz von hochdosierte Glukokortikoiden beim spinalen Trauma durchgeführt. Eine der ersten Studien (NASCIS I) wurde vorzeitig aus Sicherheitsgründen gestoppt [16]. Die Ergebnisse der folgenden NASCIS II- und NASCIS III-Studien werden heute herangezogen, um die Gabe von hochdosierte Glukokortikoiden beim spinalen Trauma zu rechtfertigen [17, 18]. Dabei konnte lediglich in retrospektiven Subgruppenanalysen ein potentieller Benefit für Glukokortikoide gefunden werden. So scheinen nur Patienten mit spinalem Trauma zu profitieren, die in

einem Zeitfenster von drei bis acht Stunden nach spinalem Trauma behandelt werden [19]. Follow-up-Studien dieser Subgruppen bestätigen einen konsistenten Behandlungseffekt mit besserem neurologischem Status [20]. Diese Untersuchungen werden heute vielerorts herangezogen, um ein Hochdosis-Methylprednisolon-Protokoll zur Behandlung von Patienten mit spinalem Trauma umzusetzen, obwohl in keiner NASCIS-Studie der primäre Endpunkt erreicht wurde und kontrollierte Studien anderer Gruppen die NASCIS-Ergebnisse nicht bestätigen konnten [21]. In einer aktuellen retrospektiven Analyse an einer relativ geringen Patientenzahl ($n = 82$) ergaben sich gemäß MRT-Befunden eine etwas geringere Anzahl sowie eine geringere Ausdehnung intramedullärer Hämatoome nach Methylprednisolon-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Methylprednisolon-Gabe, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant, ebenso unterschied sich das Ausmaß des Rückenmarködems nicht [22].

■ Glukokortikoide bei Infektionen des ZNS

In einem Tiermodell einer Pneumokokken-induzierten Meningitis reduzierten hochdosierte Glukokortikoidgaben in Kombination mit Ampicillin das inflammatorisch bedingte Hirnödeme vollständig. Im Vergleich zu Methylprednisolon verminderte Dexamethason zusätzlich einen Anstieg des Hirndruckes und der Laktatkonzentration im Liquor cerebrospinalis [23]. In zwei großen klinischen Studien behandelten Lebel et al. 200 Kinder mit bakterieller Meningitis entweder mit Cefuroxim oder Ceftriaxon und konnten nachweisen, dass die zusätzliche Gabe von Dexamethason (0,15 mg pro kg Körpergewicht [KG] alle 6 Stunden für 4 Tage) einen Hörschaden abmindert bzw. verhindert [24]. In einer weiteren Studie aus Costa Rica, in der Dexamethason in gleicher Dosierung vor der ersten Gabe von Cefotaxim appliziert wurde, konnte dieses Ergebnis eindrucksvoll reproduziert werden [25]. Eine Metaanalyse von 11 randomisierten Studien bestätigte diese Ergebnisse und empfahl die Therapie mit Dexamethason bei Meningitis durch Pneumokokken und H. influenza Typ B, wobei eine Therapiedauer von zwei Tagen als ausreichend erachtet wurde [26]. Auch in einer randomisierten Studie bei 301 Erwachsenen konnte Dexamethason (10 mg alle 6 Stunden für 4 Tage), appliziert vor der ersten Gabe des Antibiotikums, sowohl neurologische Defizite ($p = 0,03$) als auch die Sterblichkeit ($p = 0,04$) reduzieren [27]. Eine Metaanalyse, die fünf kontrollierte Studien mit 623 Patienten einschloss, bestätigte diese Ergebnisse und empfiehlt Dexamethason als adjunktive Therapie bei bakterieller Meningitis [28]. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse der Cochrane Library mit einer Gesamtzahl von 2750 Patienten konnte der positive Effekt der adjuvanten Behandlung mit Kortikosteroiden bei bakterieller Meningitis erneut bestätigt werden, es zeigte sich auch hier eine Reduktion der Mortalität sowie der Inzidenz von Hörverlust und schwerwiegender neurologischer Folgeschäden [29].

Weniger eindeutig ist die Datenlage bei tuberkulöser Meningitis. In einer Metaanalyse, die sechs Studien mit 595 Patienten einschloss, konnte zwar eine Reduktion neurologischer Defizite und der Sterblichkeit infolge einer tuberkulösen Meningitis nachgewiesen werden. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass diese Schlussfolgerungen auf

kleinen Studien mit unklarer Patientenallokation und potentiell Publikationsbias basieren. Aufgrund fehlender Untersuchungen kann keine Empfehlung für den Einsatz von Dexamethason bei HIV-positiven Patienten mit tuberkulöser Meningitis gegeben werden [30].

Von der Gabe von Glukokortikoiden bei zerebraler Malaria wird abgeraten, es existiert hierzu eine randomisierte Doppelblindstudie zur Gabe von Dexamethason bei 100 komatösen Patienten. Ein Unterschied in der Mortalität zwischen der Gruppe der mit Dexamethason sowie der mit Placebo behandelten Patienten zeigte sich nicht, jedoch wiesen die überlebenden Patienten in der Dexamethasongruppe eine signifikant längere Komadauer sowie eine signifikant höhere Rate an Pneumonien und gastrointestinalen Blutungen auf [31].

Zur adjuvanten Gabe von Glukokortikoiden bei intrazerebralem Abszess existiert wenig Evidenz in der Literatur, klinische Studien fehlen. In tierexperimentellen Modellen zum intrazerebralen Abszess wurde gezeigt, dass die Gabe von Glukokortikoiden die Ausbildung der Abszessmembran, vermutlich durch verzögerte Kollagenanlagerung aufgrund reduzierter fibroblastischer Aktivität, beeinträchtigt bzw. verzögert [32–34]. Beschrieben wurde auch eine Reduktion der Antibiotikakonzentration im Abszessgewebe bei adjuvanter Gabe von Glukokortikoiden in unterschiedlicher Ausprägung und in Abhängigkeit vom verwendeten Antibiotikum [35]. Es wird spekuliert, dass durch die Glukokortikoid-induzierte Suppression der Immunabwehr die Penetration von antimikrobiellen Substanzen in Hirnabszessgewebe reduziert wird [34]. In der Praxis steht jedoch die antiödematöse Wirkung der Glukokortikoide bei raumfordernden intrazerebralen Abszessen im Vordergrund. So wird die adjuvante Gabe von Glukokortikoiden in der Therapie von Hirnabszessen zur Behandlung eines ausgeprägten perifokalen Ödems, bei multiplen Abszessen mit deutlichem perifokalem Ödem, welche nur teilweise operativ zu sanieren sind, sowie bei Abszessen in Hirnregionen mit besonderer Schwellungsneigung empfohlen [36, 37].

■ Glukokortikoide bei Hirntumoren

Hirntumore sind von einem Ödem umgeben, das auf Störungen der Blut-Hirn-Schranke im peritumorösen Gebiet zurückzuführen ist. Glukokortikoide vermögen über eine Abnahme der Permeabilität den extrazellulären Flüssigkeitsanteil zu reduzieren. Dieser Effekt wurde in zahlreichen Studien mittels Bildgebung bestätigt, wie jüngst in einer Untersuchung gezeigt wurde, die die Methode der „Diffusion tensor magnetic resonance imaging“ (DT-MRI) einsetzte, um die Wasser-Diffusions-Parameter in peritumorösen und normalen Hirnanteilen zu messen und zu vergleichen. 48 bis 72 Stunden nach Behandlung mit Dexamethason (16 mg pro Tag) war in den drei Gruppen von Patienten mit hochgradigen Gliomen, Meningeomen bzw. Metastasen eine konsistente und signifikante Abnahme des extrazellulären Wassergehaltes im peritumorösen Gebiet festzustellen. Dies traf sowohl auf intra- als auch auf extraaxiale Tumore zu [38].

Bereits in den 1950er Jahren wurden die eindrucksvollen klinischen Effekte von Glukokortikoiden auf Hirntumore be-

schrieben [39]. Die klinische Wirkung war so überzeugend und wurde so häufig bestätigt, dass niemals der Versuch unternommen wurde, die Wirkung von Glukokortikoiden in einer kontrollierten Studie zu überprüfen. Insofern fehlt für diese Indikation der Nachweis im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Aufgrund des ausgeprägten membranstabilisierenden Effektes (nicht-genomische Wirkung) und der langen Wirkdauer bei fehlender mineralokortikoider Wirkung hat sich Dexamethason für diese Indikation durchgesetzt. Wirkungen der Glukokortikoide bei der Therapie von Hirntumoren auch auf den Blutfluss im gesunden, kontralateralen Gewebe wurden kürzlich beschrieben [40].

■ Glukokortikoide bei Schlaganfall

Neuere tierexperimentelle Befunde belegen, dass das Ausmaß eines zerebralen Infarktes durch Hochdosis-Methylprednisolon um 20–32 % reduziert werden kann [41, 42]. Slivka und Murphey schließen aus ihren Arbeiten, dass der neuroprotektive Effekt von Glukokortikoiden nur bei temporärem Gefäßverschluss zum Tragen kommt, also nur wenn eine Reperfusion durch Thrombolyse oder interventionelle Techniken erzielt werden kann. Glukokortikoide verhindern offensichtlich einen Reperfusionsschaden [35]. Limbourg et al. hingegen fanden, dass Hochdosis-Dexamethason die Infarktgröße auch bei anhaltendem Gefäßverschluss reduzieren kann. Neben einer Abnahme des Ödems ist ein Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (CBF) um 40–50 % hierfür ursächlich. Da sich die Infarktgröße umgekehrt proportional zum zerebralen Blutfluss verhält, vermittelte Dexamethason in diesem Modell eine anhaltende Neuroprotektion. Vermittelt wird der erhöhte CBF durch eine rasche, nicht-genomische Aktivitätssteigerung der endothelialen NO-Synthetase mit konsekutiver Vasodilatation [42].

Klinische Studien zu Glukokortikoiden bei Schlaganfall zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Eine Cochrane-Metaanalyse fand unter 22 klinischen Studien erhebliche methodische Mängel. Unterschiedliche Dosierungen von Glukokortikoiden, Variationen in den Zeitintervallen zwischen Schlaganfall und Behandlungsbeginn („time is brain“) und eine mangelnde Vergleichbarkeit des neurologischen Outcomes ließen die Reviewer schlussfolgern, dass Glukokortikoide zur begleitenden Therapie des Schlaganfalles derzeit nicht empfohlen werden können [43].

■ Glukokortikoide bei intrakraniellen Blutungen

In einer gut geplanten randomisierten Doppelblindstudie wurde bei 93 Patienten mit supratentoriellen Hirnblutungen der Effekt von Dexamethason auf die Sterblichkeit nach 21 Tagen untersucht. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil kein Unterschied in der Sterblichkeit gefunden wurde (Dexamethason vs. Placebo, 21 von 46 vs. 21 von 47; $\chi^2 = 0,01$; $p = 0,93$), wohl aber eine erhöhte Komplikationsrate im Sinne vermehrter Infektionen und Diabetes mellitus in der Dexamethasongruppe [44]. Der fehlende Behandlungseffekt wird in einer neueren Studie bestätigt [45].

Bereits in den 1980er Jahren legten experimentelle Untersuchungen nahe, dass bei Subarachnoidalblutung (SAB) durch Hochdosis-Methylprednisolon die Entwicklung des zerebralen Vasospasmus verhindert und der zerebrale Blutfluss wiederhergestellt werden kann [46]. Eine neuere Untersuchung zeigt, dass Methylprednisolon eine Aktivitätssteigerung der Proteinase C verhindert [47]. Dieser nicht-genomische Effekt wird über membranständige Glukokortikoid-Rezeptoren vermittelt. Die klinische Wertigkeit dieser Befunde bleibt bislang ungeklärt. Lediglich eine Pilotstudie von 1987 berichtet über eine Reduktion sekundärer zerebraler Ischämien und über eine reduzierte Sterblichkeit durch Hochdosis-Methylprednisolon [48]. Weitere klinische Studien wurden hierzu nicht publiziert.

Unklar bleibt auch, inwieweit Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse nach SAB therapiebedürftig sind. Möglicherweise entwickelt jeder dritte Patient nach einer SAB eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit Mangel an ACTH [49].

■ Glukokortikoide bei demyelinisierenden Erkrankungen

Schwer verlaufende Schübe einer demyelinisierenden Erkrankung können eine Behandlung auf der Intensivstation erforderlich machen. In der Behandlung der Multiplen Sklerose hat die Therapie mit Glukokortikoiden bei akuten Schüben einen etablierten und unbestritten hohen Stellenwert [50, 51]. Auch bei der akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) sowie der Hurst-Enzephalitis ist die hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden aufgrund klinischer Erfahrung trotz Mangels an randomisierten klinischen Studien Therapiestandard [52].

■ Zusammenfassung

Trotz einer großen Anzahl von experimentellen Studien zur neuroprotektiven Wirkung der Glukokortikoide fehlen in vielen Bereichen prospektive klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit. Der einzige Einsatzbereich, in dem die Indikation im Sinne der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen ist, ist die Therapie der bakteriellen Meningitis. Die Gabe von Glukokortikoiden bei der Therapie von Hirntumoren basiert jedoch auf langjähriger positiver Erfahrung und kann sicherlich auch trotz des Mangels an Studien nicht in Frage gestellt werden. Der Einsatz von Glukokortikoiden beim Schädel-Hirn-Trauma ist eindeutig nicht indiziert, beim spinalen Trauma ist die Indikation aufgrund der Studienlage zweifelhaft; bei neurovaskulären Notfällen ist ein positiver Effekt gemäß Studienlage denkbar, jedoch bislang nicht ausreichend belegt. Vor allem die Hochdosis-Glukokortikoidtherapie ist mit Risiken wie Hyperglykämie und erhöhter Infektionsneigung assoziiert, dies spiegelt sich in vielen Untersuchungen wider und sollte auch im klinischen Alltag bedacht werden.

■ Relevanz für die Praxis

Trotz teilweise eingeschränkter Datenlage ist der Einsatz von Glukokortikoiden in der Neurointensivmedizin weit verbreitet. Die Gabe von Glukokortikoiden hat einen Stellenwert bei der Behandlung von Hirntumoren, bakterieller

Meningitis, intrazerebralen Abszessen, neurologischen Systemerkrankungen, adrenokortikaler Dysfunktion sowie bei der adjuvanten Therapie der Sepsis. Bei ischämischen Schlaganfällen und zerebralen Blutungen ist die Gabe von Glukokortikoiden nach derzeitiger Studienlage nicht angezeigt. Für Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ist, nachdem eine erhöhte Sterblichkeit unter Glukokortikoid-Therapie gezeigt wurde, die Gabe von Glukokortikoiden obsolet, für Patienten mit spinalem Trauma ist ein möglicher positiver Effekt zweifelhaft. In der Praxis gilt auch zu bedenken, dass vor allem die Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie mit Risiken wie Hyperglykämie und erhöhter Infektionsneigung assoziiert ist.

Literatur:

1. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1997; 314: 1855-9.
2. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, Cottingham R, Svoboda P, Brayley N, Mazairac G, Laloe V, Munoz-Sanchez A, Arango M, Hartzenberg B, Khamis H, Yutthakasemsunt S, Komolafe E, Ollidashi F, Yadav Y, Murillo-Cabezas F, Shakur H, Edwards P; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1321-8.
3. Barnes PJ. Anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 940-5.
4. Buttgerief F. Current issues of basic and clinical glucocorticoid research. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 145-7.
5. Lipworth BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 2000; 356: 87-9.
6. Buttgerief F, Brand MD, Burmester GD. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 363-8.
7. Rivest S. Molecular insights on the cerebral innate immune system. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 13-9.
8. Glezer I, Rivest S. Glucocorticoids: protectors of the brain during innate immune responses. *Neuroscientist* 2004; 10: 538-52.
9. Nadeau S, Rivest S. Glucocorticoids play a fundamental role in protecting the brain during innate immune response. *J Neurosci* 2003; 23: 5536-44.
10. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.
11. Briegel J, Forst H, Hellinger H, Haller M. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 1991; 338: 507-8.
12. Dimopoulou I, Tzagarakis S, Kouyialis AT, Roussou P, Assithianakis G, Christoforaki M, Ilias I, Sakas DE, Thalassinou N, Roussos C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004; 32: 404-8.
13. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor κ -B – a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
14. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons.

- The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Role of steroids. *J Neurotrauma* 2000; 17: 531-5.
15. The Brain Trauma Foundation. XV. Steroids. *J Neurotrauma* 2007; 24 (Suppl 1): S91-S95.
16. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, Hellenbrand KG, Ransohoff J, Hunt WE, Perot PL, Grossmann RG, Grenn BA, Eisenberg HM, Rifkinson N, Goodman JH, Meagher JN, Fischer B, Clifton GL, Flamm, Rawe SE. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984; 251: 45-52.
17. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, Eisenberg HM, Flamm E, Leosummers L, Maroon J, Marshall LF, Perot PL, Piepmeier J, Sonntag VKH, Wagner FC, Wilberger JE, Winn HR. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-11.
18. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, Fehlings M, Herr DL, Hitchon PW, Marshall LF, Nockels RP, Pascale V, Perot PL Jr, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner F, Wilberger JE, Winn HR, Young W. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study. JAMA* 1997; 277: 1597-604.
19. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001046.
20. Bracken MB, Holford TR. Neurological and functional status 1 year after acute spinal cord injury: estimates of functional recovery in National Acute Spinal Cord Injury Study II from results modeled in National Acute Spinal Cord Injury Study III. *J Neurosurg Spine* 2002; 96: 259-66.
21. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassie P, Thicoipe M, Dabadie P. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000; 38: 71-6.
22. Leybold BG, Flanders AE, Schwartz ED, Burns AS. The impact of methylprednisolone on lesion severity following spinal cord injury. *Spine* 2007; 32: 373-8.
23. Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985; 151: 528-34.
24. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM, Kennard BD, Olsen KD, McCracken GH Jr. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results

- of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964-71.
25. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J, Saez-Llorens X, Olsen KD, McCracken GH Jr. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525-31.
26. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278: 925-31.
27. De Gans J, van de Beek D. European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-56.
28. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 139-43.
29. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004405.
30. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002244.
31. Warrell MJ, Loareesuwan S, Warrell MJ, Kasemsarn P, Intaraprasert R, Bunnag D, Harinasuta T. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* 1982; 306: 313-9.
32. Quartey GR, Johnston JA, Rozdilsky B. Decadron in the treatment of cerebral abscess. An experimental study. *J Neurosurg* 1976; 45: 301-10.
33. Schroeder KA, McKeever PE, Schaberg DR, Hoff JT. Effect of dexamethasone on experimental brain abscess. *J Neurosurg* 1987; 66: 264-9.
34. Yildizhan A, Pasaoglu A, Kandemir B. Effect of dexamethasone on various stages of experimental brain abscess. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 96: 141-8.
35. Kourtopoulos H, Holm SE, Norrby SR. The influence of steroids on the penetration of antibiotics into brain tissue and brain abscesses. An experimental study in rats. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 245-9.
36. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarb. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2005.
37. Lu CH, Chang WN, Lui CC. Strategies for the management of bacterial brain abscess. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 979-85.
38. Sinha S, Bastin ME, Wardlaw JM, Armitage PA, Whittle IR. Effects of dexamethasone on peritumoral oedematous brain: a DT-MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1632-5.
39. Ingraham FD, Matson DD, McLaurin RL. Cortisone and ACTH as an adjunct to the surgery of craniopharyngiomas. *N Engl J Med* 1952; 246: 568-71.
40. Wilkinson ID, Jellineck DA, Levy D, Giesel FL, Romanowski CA, Miller BA, Griffiths PD. Dexamethasone and enhancing solitary cerebral mass lesions: alterations in perfusion and blood-tumor barrier kinetics shown by

- magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2006; 58: 640-6.
41. Slivka AP, Murphy EJ. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia. *Exp Neurol* 2001; 167: 166-72.
42. Limbourg FP, Huang Z, Plumier JC, Simoncini T, Fujioka M, Tuckermann J, Schutz G, Moskowitz MA, Liao JK. Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids. *J Clin Invest* 2002; 110: 1729-38.
43. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000064.
44. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabant S, Hensley MJ, Strom BL. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987; 316: 1229-33.
45. Desai P, Prasad K. Dexamethasone is not necessarily unsafe in primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 799-800.
46. Hall ED, Travis MA. Attenuation of progressive brain hypoperfusion following experimental subarachnoid hemorrhage by large intravenous doses of methylprednisolone. *Exp Neurol* 1988; 99: 594-606.
47. Chen D, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Yokoyama T, Namba H. High-dose methylprednisolone prevents vasospasm after subarachnoid hemorrhage through inhibition of protein kinase C activation. *Neuro Res* 2002; 24: 215-22.
48. Chyatte D, Fode NC, Nichols DA, Sundt TM Jr. Preliminary report: effects of high dose methylprednisolone on delayed cerebral ischemia in patients at high risk for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1987; 21: 157-60.
49. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Niggemeier S, Pruemper S, Bruegmann M, Kunz D, Matern S, Gilsbach JM. Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1133-5.
50. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-78.
51. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilia G, Aguglia U, Bono F, Fera F, Gambardella A, Zappia M, Pardatscher K, Quattrone A. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1833-6.
52. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S23-S36.

Dr. med. Patrick Möhlnle

Geboren 1968 in München. Nach dem Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München ab 1996 Facharztausbildung an der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Oberarzt an der Klinik seit 2004, derzeit Oberarzt der Neurochirurgischen-Anästhesiologischen Intensivstation am Klinikum Großhadern.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)