

V. Eggers¹ · A. Schilling² · W. J. Kox¹ · C. Spies¹

¹Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Charité Campus Mitte, Humboldt-Universität, Berlin

²Radiologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität, Berlin

Septische Enzephalopathie

Differentialdiagnose und therapeutische Einflussmöglichkeiten

Zusammenfassung

Etwa ein Viertel aller septischen Patienten entwickelt eine septische Enzephalopathie, die mit einer erhöhten Letalität verbunden ist. Die Symptome, u. a. Agitation, Verwirrtheit, Desorientiertheit und Stupor bis hin zum Koma, können oft früh im Verlauf einer Sepsis auftreten. Die Hypotension gilt als ein Prädiktor der septischen Enzephalopathie. Als weitere Faktoren werden diskutiert: Effekte inflammatorischer Mediatoren auf das Gehirn, inadäquater zerebraler Perfusionsdruck, Veränderung der Blut-Hirn-Schranke, Störungen der zerebralen Mikrozirkulation, zerebrale Ischämien z. B. aufgrund einer Hypokapnie, metabolischer Veränderungen, veränderter Aminosäurespiegel, Transmitterimbilanzen, Leberinsuffizienz, Multiorganversagen bzw. Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS). Patienten im septischen Schock weisen im Vergleich zu Patienten mit einer isolierten Infektion höhere Konzentrationen an aromatischen Aminosäuren wie Phenylalanin und Tryptophan im Plasma und Gehirn auf sowie niedrigere Spiegel an verzweigtkettigen Aminosäuren. Patienten, die verstarben, hatten höhere Spiegel an aromatischen Aminosäuren als die überlebenden Patienten. Die Korrelation zwischen den aromatischen Aminosäuren und dem APACHE-II-Score war signifikant. Als Pathomechanismus könnte der Tryptophanmetabolit Chinolinsäure, dessen Synthese in aktivierten Makrophagen stattfinden kann, exzitatorisch auf den N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor wirken. Es wurde experimentell gezeigt, dass aktivierte NMDA-Rezeptoren möglicherweise die neuronale Isoform der NO-Synthase und andere calciumabhängige Enzyme aktivieren, wo-

durch freie Radikale entstehen können, die die DNA schädigen und damit das nukleäre Enzym, Poly-ADP-Ribose-Synthetase (PARS) aktivieren. Energieverarmung und Zelltod sind die Folge. Sepsis ist die häufigste Ursache einer metabolischen Enzephalopathie bei kritisch kranken Patienten. Differentialdiagnostisch sollten die hepatische, die renale, die hypoxisch-ischämische oder die kardiovaskuläre Enzephalopathie sowie Enzephalopathien, metabolische Störungen und Organdysfunktionen anderer Genese in Betracht gezogen werden. Die therapeutischen Einflussmöglichkeiten sind vielfältig, aber es gibt bisher für die septische Enzephalopathie, im Gegensatz zur hepatischen Enzephalopathie, keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Primär ist darauf zu achten, dass während der Sepsis ein adäquater Perfusionsdruck aufrechterhalten und Hypoxie sowie Hypokapnie vermieden werden. Obwohl die Infusion verzweigtkettiger Aminosäuren kontrovers diskutiert wird, gab es tierexperimentelle Hinweise auf eine Verbesserung des Krankheitsbildes.

Weitere Untersuchungen im Hinblick auf Glutamatrezeptorantagonisten, neuere Radikalfänger, NO- und PARS-Inhibitoren werden zeigen, ob sich diese Substanzen zur Prophylaxe oder frühzeitigen Therapie der septischen Enzephalopathie eignen.

Schlüsselwörter

Septische Enzephalopathie · Aminosäuren · Chinolinsäure · NMDA-Rezeptor · Transmitterimbalance

Die septische Enzephalopathie ist charakterisiert durch eine akute, reversible und generalisierte Einschränkung zerebraler Funktionen, die sich durch Veränderungen in der Vigilanz in Zusammenhang mit einer Sepsis zeigt, ohne dass eine direkte Infektion des Gehirns vorliegen muss. Entwickelt sich eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, führt dies häufig zu neuronalem Tod verbunden mit einer hohen Letalität. Septische Patienten entwickeln zu 23% eine septische Enzephalopathie [45]. Sie ist die häufigste Form der Enzephalopathie bei intensivmedizinisch behandelten Patienten [7, 23] und ist häufig die erste Manifestation einer Sepsis [9]. Aufgrund der hohen Koinkidenz von Sepsis und Enzephalopathie ist es notwendig, bei allen Patienten, die die Kriterien eines „Systemischen Inflammatorischen Response Syndroms“ (SIRS) erfüllen, auf Symptome einer verminderten oder gestörten zerebralen Funktion, z. B. Agitation, Verwirrung, Desorientiertheit und Stupor bis hin zum Koma, zu achten und eine engmaschige neurologische Kontrolle durchzuführen, um die ersten und bereits früh im Verlauf einer Sepsis auftretenden Symptome einer Enzephalo-

© Springer-Verlag 2003

Prof. Dr. C. Spies

Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Charité Campus Mitte, Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 10/11, 10117 Berlin
E-Mail: claudia.spies@charite.de

V. Eggers · A. Schilling · W.J. Kox · C. Spies

Septic encephalopathy. Diagnosis und therapy

Abstract

23% of all septic patients develop septic encephalopathy which is associated with an increased mortality rate. Symptoms such as agitation, confusion and disorientation ranging from stupor to coma often develop in early sepsis. Severe hypotension is significantly associated with the development of septic encephalopathy. Several other factors which may play a role are also discussed: effects of inflammatory mediators on the brain, inadequate cerebral perfusion pressure, blood-brain barrier derangements, disturbances of the cerebral microcirculation, cerebral ischemia e.g. due to hypocapnia, metabolic changes, altered amino acid levels, transmitter imbalances, liver insufficiency, multiple organ failure and infections of the CNS, respectively. Compared to patients with an isolated infection, patients in septic shock have increased levels of aromatic amino acids such as phenylalanine and tryptophan in the plasma and brain as well as decreased levels of branched chain amino acids. Patients who died had higher levels of aromatic amino acids than the survivors. The correlation between aromatic amino acids and the APACHE II score was significant. The tryptophan metabolite quinolinic acid which can be synthesized in activated macrophages could act as an excitatory transmitter on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) -receptor. Observations from experimental models indicate that activated NMDA receptors activate the neuronal isoform of the NO-synthase and other calcium dependent enzymes. This releases free radicals which may damage the DNA and activate the nuclear enzyme Poly-ADP-ribose-synthetase (PARS), resulting in energy depletion and cell death. Sepsis is the main cause of metabolic encephalopathies in critically ill patients. The differential diagnoses include hepatic, renal, hypoxic-ischemic or cardiovascular encephalopathies as well as encephalopathies, metabolic disorders and organ dysfunctions of other origin. Therapeutic interventions are numerous, however, so far only investigated in few controlled studies. The primary therapeutic goal is to maintain an adequate perfusion pressure and to prevent hypoxia and hypocapnia. Although the infusion of branched chain amino acids is controversial, experimental investigations demonstrated im-

provements in an animal model with septic encephalopathy. Further investigations with respect to glutamate receptor antagonists, new radical scavengers, NO- and PARS-inhibitors may show whether these substances are suitable for the prophylaxis or early therapy of septic encephalopathy.

Keywords

Septic encephalopathy · amino acids · quinolinic acid · NMDA receptor · transmitter imbalance

pathie schon frühzeitig zu erkennen und mit einer adäquaten Antibiotikatherapie behandeln zu können.

Inzidenz

Die Häufigkeit der septischen Enzephalopathie ist nicht definitiv geklärt. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 9 bis 71% sehr unterschiedlich angegeben [52]. Die größte klinische Studie mit einem Patientenkollektiv von 1333 Patienten wurde von Sprung et al. [45] veröffentlicht. 23% der Patienten (307 von 1333 Patienten) hatten eine akute Veränderung des mentalen Status entwickelt, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Beginn einer Sepsis stand [45].

Symptomatik und Differentialdiagnose

Die klinische Symptomatik aller Enzephalopathien, Delirien, akuten Verwirrheitszustände und Intensivpsychosen äußert sich ähnlich: Als Leitsymptome stehen initial Wahrnehmungs- und Konzentrationsstörungen im Vordergrund, die progredient sein können bis zu Bewusstseinseintrübung und Koma. Eine frühzeitige Evaluation und intensive diagnostische Abklärung dieser Patienten ist unabdingbar. Bei der Diagnosestellung eines Deliriums aufgrund einer medizinischen Erkrankung können die Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM-IV) der American Psychiatric Association zu Hilfe genommen werden (s. Tabelle 1) [1].

Für die *Ursachen* eines Delirs kann der Merksatz I WATCH DEATH verwendet werden: Infections, Withdrawal, Acute metabolic, Trauma, CNS pathology, Hypoxia, Deficiencies, Endocrinopathies, Acute vascular, Toxins/Drugs, Heavy metals. Dieser Merkspruch veranschaulicht bereits sprachlich die imminente Gefahr dieser Erkrankungen (s. Tabelle 2).

Da sich die verschiedenen Enzephalopathien in der klinischen Symptomatik häufig nicht unterscheiden, ist es um so wichtiger, an verwirrte, agitierte und desorientierte Patienten nach einem festen Schema heranzugehen, um

Tabelle 1

Frühe diagnostische Kriterien Symptome zur Klassifikation eines Deliriums aufgrund einer medizinischen Erkrankung nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen der American Psychiatric Association (DSM-IV) [1]

- A Reduzierte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit gegenüber äußeren Reizen aufrechtzuerhalten.
- B Denkstörungen
- C Mindestens zwei der folgenden Merkmale:
 - Bewußtseinstrübung
 - Wahrnehmungsstörungen: Wahrnehmungen, Illusionen oder Halluzinationen
 - Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus mit Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit bei Tage
 - Gesteigerte oder verminderte psychomotorische Aktivität
 - Desorientiertheit zu Zeit, Ort oder Person
 - Gedächtnisstörungen
- D Die klinischen Merkmale entwickeln sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne und fluktuieren gewöhnlich im Laufe des Tages
- E Entweder 1) oder 2):
 - 1) Hinweise aufgrund von Anamnese, körperlichem Befund oder dem Ergebnis zusätzlicher technischer Untersuchungen auf einen spezifischen organischen Faktor, die einen ätiologischen Zusammenhang mit der Veränderung nahelegen.
 - 2) Bei Fehlen derartiger Hinweise kann ein ätiologischer Faktor angenommen werden, wenn eine nicht organisch bedingte psychische Störung ausgeschlossen werden kann.

differentialdiagnostisch zu entscheiden, welche Form der Enzephalopathie der Patient entwickelt (s. Tabelle 3).

Allgemeine Symptome dominieren bei der septischen Enzephalopathie (s. Tabelle 1), sie können jedoch auch von fokal-neurologischen Ausfällen begleitet sein. Bei fokal-neurologischen Störungen müssen zusätzlich in Frage kommende Differentialdiagnosen, wie intrazerebrale Blutung, Ischämie, Raumforderung usw., ausgeschlossen werden, bevor die alleinige Diagnose einer Enzephalopathie gestellt werden darf. Bei zerebraler Vorschädigung liegt häufig zusätzlich eine vaskuläre Enzephalopathie vor, die zusätzlich zu fokal-neurologischen Ausfällen führen kann. Als wichtige Differentialdiagnosen einer sekundären Enzephalopathie kommen die *hypoxischen* oder *ischämischen* Enzephalopathien in Betracht (Tabelle 3). Entscheidend für diese Diagnose ist die Anamnese mit dem Hinweis auf Grunderkrankungen, die eine Ischämie und/oder Hypoxie wahrscheinlich machen, z. B. kardiopulmonale Erkrankungen oder Anämie. Die Diagnose einer septischen Enzephalopathie darf ebenfalls erst gestellt werden, wenn *organische Ursachen* der Enzephalopathie ausgeschlossen sind.

Eine wichtige Differentialdiagnose ist die *hepatische* Enzephalopathie, bei der Leberfunktionsstörungen mit einer unzureichenden hepatischen Entgiftungskapazität im Vordergrund stehen. Es treten erhöhte Ammoniakspiegel sowie Zeichen der Lebersynthesestörungen mit Koagulopathien auf.

Endokrine Ursachen für eine Enzephalopathie müssen anamnestisch und laborchemisch ausgeschlossen werden. Es kommen differentialdiagnostisch vor allem die Hyper- und Hypothyreose sowie Nebennierenfunktionsstörungen (M. Addison, M. Cushing) und Hypo- und Hyperglykämien in Betracht. Im Vordergrund steht die Therapie der Grunderkrankung.

Bei der *renalen* oder *urämischen* Enzephalopathie liegen renale Funktionsstörungen vor, z. B. (Glomerulo-)Nephritiden. Klinisches Zeichen ist häufig ein akutes Nierenversagen, welches zu Urämie geführt hat. Als besondere Merkmale können veränderte Atemmuster mit Hyperpnoe, Hyperreflexie, Myoklonie und Tremor auftreten. Laborchemisch zeigen sich ein erhöhtes Serumkreatinin sowie Elektrolytstörungen

Tabelle 2

Ursachen eines/r Delirs/Enzephalopathie: „I WATCH DEATH“

Infektionen	Infections	I
Entzug	Withdrawal	W
Akute metabolische Störungen	Acute metabolic	A
Trauma	Trauma	T
Pathologische Erkrankungen des ZNS	CNS pathology	C
Hypoxie	Hypoxia	H
Mangelkrankungen	Deficiencies	D
Endokrinopathien	Endocrinopathies	E
Akute vaskuläre Erkrankungen/Ischämie	Acute vascular	A
Toxine/Drogen	Toxins/Drugs	T
Schwermetallvergiftungen	Heavy metals	H

Tabelle 3

Differentialdiagnosen der Enzephalopathie

Primäre Enzephalopathien: angeborene Stoffwechseldefekte mit Veränderungen im Aminosäure-, Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel

Sekundäre (metabolische) Enzephalopathien

Hypoxämie	Anämie, pulmonale Erkrankungen (COPD), Hypoventilation
Ischämie	schwere Anämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypo- und Hypertension, Hypoperfusion des ZNS, Apoplex
Organdysfunktionen	Systemisch: z. B. Sepsis Zerebrale Blutungen: Intrazerebral, Subduralblutung Hepatisch Schwere Leberfunktionsstörungen Kardiovaskulär: Hypertensive Enzephalopathie, Sinusvenenthrombose Neurologisch: Malignes neuroleptisches Syndrom, Epilepsie Endokrin: NNR Versagen (M. Addison), M. Cushing, thyreotoxische Krise, Hypothyreose, Hypo- und Hyperglykämie Renal oder urämisch: Akutes Nierenversagen, Nephritiden Elektrolytstörungen Mangelernährung Maligne Erkrankungen: z. B. paraneoplastisches Syndrom, Hirntumor Genetisch: Maligne Hyperthermie
Toxisch	v. a. Alkohol (Alkoholentzug, Wernicke-Enzephalopathie) und Sedativa (Barbiturate, Narkotika, Tranquillizer), psychiatrische Medikation (TZA, Anticholinergika), Drogen, Schwermetalle, andere Medikamente

Trauma: Hirnverletzungen, Schädel-Hirn-Trauma, epidurale und subdurale Blutung

Direkte Infektionen des ZNS: (Bakterielle) Meningitis, Virusenzephalitis, bakterielle Herdenzephalitis – Ausschluss durch Liquoruntersuchung, bildgebende Diagnostik

Psychiatrische Erkrankungen: Psychosen, Demenz

gen mit Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und metabolischer Azidose.

Anamnestisch sollten *endogene* oder *exogene Mangelzustände* oder *Toxine* ausgeschlossen werden, die ebenfalls eine metabolische Enzephalopathie verursachen können.

Die Diagnose einer septischen Enzephalopathie darf ebenfalls erst gestellt werden, wenn direkte Erkrankungen des Gehirns ausgeschlossen sind.

Ebenso muss eine Enzephalopathie aufgrund einer *traumatischen* Anamnese ausgeschlossen werden. Zur Diagnostik zerebraler Blutungen wird die bildgebende Diagnostik verwendet. Als wichtige Differentialdiagnose sind die *direkten Infektionen* des Cerebrums und der Meningen, wie bakterielle und virale Enzephalitis, sowie die Meningitis zu beachten. Hier können Labor-, Liquor- und bildgebende Diagnostik hilfreich sein.

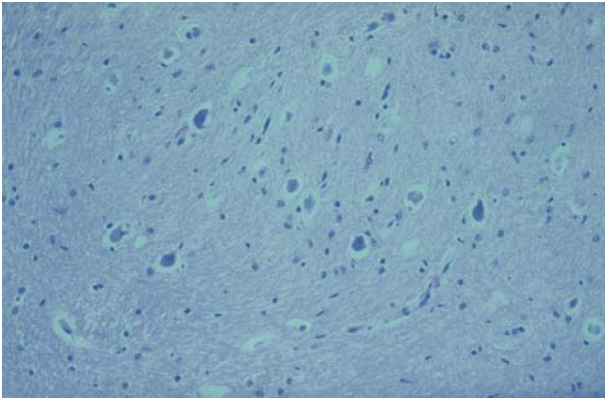


Abb. 1 ▲ Post mortem finden sich, falls die Patienten zu Lebzeiten eine septische Enzephalopathie entwickelt haben, häufig Zeichen der hypoxischen Hirnschädigung. Dargestellt sind eosinophile, d. h. hypoxisch-ischämische Neurone im Nucleus dentatus bei Pneumokokkensepsis. Gegenüber Hypoxie empfindliche Areale sind häufig im Sommer'schen Sektor des Hippocampus, im Nucleus dentatus des Kleinhirns und in der Olive in der Medulla oblongata lokalisiert

Als Ursache metabolischer Enzephalopathien ist die Sepsis die häufigste Ursache bei kritisch kranken Patienten [7]. Metabolische Enzephalopathien sind zu 29% Ursache neurologischer Komplikationen kritisch kranker Patienten [7]. In einer Untersuchung von Bleck et al. [7] konnte gezeigt werden, dass 39% der metabolischen Enzephalopathien auf einer Sepsis beruhen. Bildgebende Verfahren und Laborparameter sind für die Diagnosestellung einer septischen Enzephalopathie oft wenig hilfreich.

Post mortem finden sich, falls die Patienten zu Lebzeiten eine septische Enzephalopathie entwickelt haben, selten Zeichen der septischen Herdenzephalitis. Viel häufiger sind Zeichen der hypoxischen Hirnschädigung zu sehen (s. Abb. 1). Der klinische Befund lautet häufig „Multiorganversagen bei Sepsis“, der Obduktionsbefund „Morphologische Zeichen der hypoxischen Hirnschädigung“.

Diagnostische Verfahren

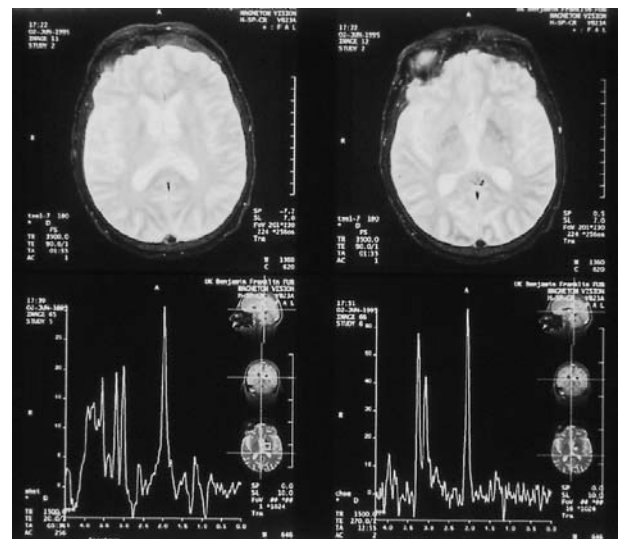
Eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung sollte jeder apparativen Diagnostik vorausgehen. Es sollten zunächst die Vitalparameter geprüft und ausgeschlossen werden, dass eine respiratorische (Hypoxie), kardiovaskuläre (Hypotension) sowie renale Störung, Elektrolytentgleisung oder Blutung vorliegen. Zur körperlichen Untersuchung gehören eine Erfassung des Be-

wusstseinszustandes mit Beurteilung der Pupillengröße und -reaktion sowie der Okulomotorik und der Hirnstammreflexe. Eine Überprüfung der sensorischen und motorischen Funktionen mit Bestimmung von Muskeltonus und -stellung ist unerlässlich. So kann ein Meningismus in ca. 88% auf eine bakterielle Meningitis hinweisen [27]. Wichtig ist eine engmaschig dokumentierte Verlaufsbeobachtung, um auf Veränderungen zeitnah reagieren zu können.

Allgemeine Labordiagnostik

Neben einem Routinelabor mit Differentialblutbild (Leukozytose, Leukopenie, Neutrophilie, Linksverschiebung) ist auf

Abb. 2 ► Protonenspektroskopie des Gehirns bei einem Patienten mit septischer Enzephalopathie, bei dem sich ein neu aufgetretener Marklagerschaden links zeigt (linke Hälfte der Abbildung), der mit einem intrazellulären Laktatanstieg (Peaks im Bereich zwischen 1,5 und 0,8 ppm auf der Abszisse) einherging. In anderen Bereichen des Gehirns (rechte Hälfte der Abbildung) war dieser intrazelluläre Laktatanstieg nicht nachweisbar



einen Anstieg zusätzlicher Entzündungsparameter zu achten wie ein CRP-Anstieg oder eine Procalcitonin-Erhöhung. Es gibt jedoch keine Laborparameter, die spezifisch auf eine septische Enzephalopathie hinweisen können. Es findet sich in der Regel ein allgemeiner Anstieg oder Abfall der Entzündungsparameter entsprechend den Kriterien des „Systemischen Inflammationssyndroms“ (SIRS) [29]. Diese umfassen einen Temperaturanstieg $>38^{\circ}\text{C}$ oder -abfall $<36^{\circ}\text{C}$, Tachykardie $>90/\text{min}$, Tachypnoe $>20/\text{min}$, sowie Leukozytose $<12.000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $<4.000/\mu\text{l}$. Laborbefunde wie Leukozytose oder Leukopenie können stark variieren und sogar in der Frühphase einer Sepsis völlig fehlen [41]. Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen traten in einer Fallstudie bei vier Patienten mit septischer Enzephalopathie zwar häufiger auf [41], aber aufgrund der geringen Fallzahl ist diese Studie nicht repräsentativ.

Bei Verdacht auf eine virale Genese kann ein Antikörpernachweis zum Ausschluss einer Virusenzephalitis und/oder ein HIV-Test zum Ausschluss einer HIV-Enzephalitis durchgeführt werden.

Liquordiagnostik

Für die Differentialdiagnose Meningitis/Enzephalitis ist die Durchführung einer Lumbalpunktion notwendig. Falls keine direkte Infektion des ZNS vorliegt, sind die Liquorparameter unauffällig. Im Liquorpunktat kann eine geringgradige Erhöhung der Eiweißkonzentration vorliegen [9]. Zu beurteilen sind die Zellzahl, der Proteingehalt, Glucose- und

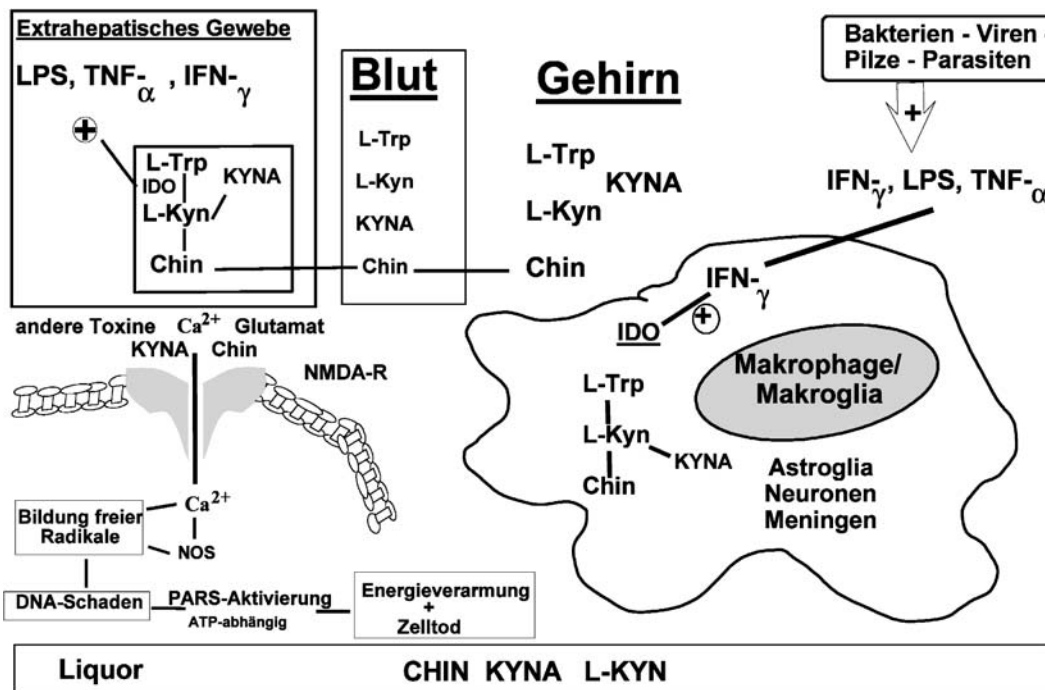


Abb. 3 ▲ Hypothese zur Transmitterimbalance bei septischer Enzephalopathie. Schematische Übersicht über den Metabolismus von L-Tryptophan (L-Trp) via L-Kynurenin (L-Kyn) zu Chinolinsäure (Chin) via der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), die durch Lipopolysaccharide (LPS), TNF- α und IFN- γ aktiviert wird. Chinolinsäure (Chin) und Kynureninsäure (KYNA) sind beide Liganden des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (NMDA-R) und können den NMDA-R öffnen. Die Stimulation des NMDA-R führt zum Ca^{2+} Einstrom, der eine NO-Synthase (NOS) aktiviert. Beides kann zur Freisetzung freier Radikale führen, die die DNA schädigen und die Poly-ADP-Ribose-Synthetase (PARS) aktivieren können. Da letzteres ein energieabhängiger Prozess ist, kommt es zur Energieverarmung und schließlich zum Zelluntergang. Dieses Modell ist jedoch bisher nur tierexperimentell untersucht und kann nicht automatisch auf den Menschen übertragen werden. (Modifiziert nach [11] und [20])

Laktatwert sowie die Zytologie und die mikrobiologischen Ergebnisse. Eine Granulozytose weist am ehesten auf eine direkte bakterielle Infektion des Cerebrums hin [27].

Bildgebende Diagnostik des Gehirns

Die bildgebende Diagnostik ist für die Diagnosestellung einer septischen Enzephalopathie im Gegensatz zu direkten Infektionen des Gehirns nicht spezifisch und ergibt meist einen Normalbefund, wie die kraniale computertomographische Untersuchung (CCT). Gelegentlich ist eine Marklagerschädigung nachweisbar. Technische Neuerungen erlauben jedoch bereits intravital bei Patienten mit septischer Enzephalopathie auftretende Veränderungen zu untersuchen. So fanden sich in einer präliminären Untersuchung bei Patienten mit septischer Enzephalopathie teilweise intrazelluläre Laktatanstiege in bestimmten Bereichen des Gehirns, die sich mittels

Protonenspektroskopie nachweisen ließen (s. Abb. 2). Bei einer direkten Infektion des Gehirns im Sinne einer Enzephalitis zeigen sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) frühestens nach 2 Tagen, im CCT nach 4 Tagen unilaterale oder bilaterale temporale und evtl. frontoorbitale Läsionen [27].

Elektrophysiologie

Nach Young et al. [53] gilt das Elektroenzephalogramm (EEG) als der sensibelste und früheste Parameter zur Diagnosestellung einer septischen Enzephalopathie. Es findet sich eine unspezifische Allgemeinveränderung, deren Ausprägung gut mit dem Grad der Enzephalopathie übereinstimmt. In Abhängigkeit vom Schweregrad (s. Tabelle 4) findet man ausgeprägte Theta-, Deltaaktivität und triphasische Wellen bis hin zum Burst-suppression-Muster. Das Ausmaß der EEG-Veränderungen korreliert mit dem der Schwere der Enzephalopathie

[53]. Parallel zum klinischen Verlauf sind auch die EEG-Veränderungen reversibel [53]. Das EEG hat jedoch keine prognostische Funktion in Bezug auf die Letalität [54]. Für die Ableitung sensorischer Potentiale (SEP) konnte gezeigt werden, dass eine Prolongation der „Peak“-Latenzen signifikant mit dem Schweregrad der Erkrankung (Multiorganversagen bei septischen und nicht-septischen Patienten) korrelierte, gemessen anhand des APACHE-III-Scores [56]. In Bezug auf die Verschlechterung subkortikaler und kortikaler SEP gab es keine Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Sepsis und solchen mit septischem Schock [55, 56]. Der Grad der Enzephalopathie und die Letalität schienen mit dem Ausmaß der SEP-Veränderungen zu korrelieren [41]. Allerdings ist diese Untersuchung klinisch nur dem geübten Untersucher vorbehalten und bei Agitation des Patienten nicht durchführbar.

Kausale Faktoren

Die schwere Hypotension konnte von Wijdsicks et al. [51] als ein Prädiktor der septischen Enzephalopathie gefunden werden. Als weitere Faktoren, die bei der Entstehung einer septischen Enzephalopathie eine Rolle spielen können, werden diskutiert: Effekte inflammatorischer Mediatoren auf das Gehirn, Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke, inad-

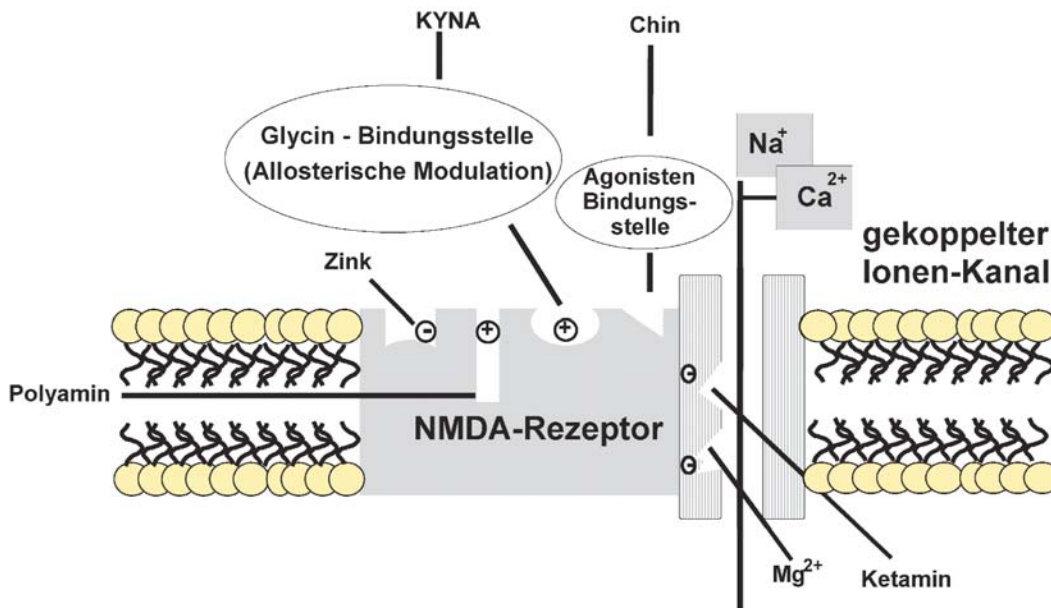


Abb. 4 ◀ NMDA-Rezeptor mit verschiedenen Bindungsstellen. Chinolinsäure (Chin) ist ein endogener NMDA-Rezeptoragonist und greift an der Agonisten Bindungsstelle an, während Kynureninsäure (KYN) die Glycin-Bindungsstelle allosterisch moduliert. An der Glycin-Bindungsstelle können z. B. Kynureninsäure-Antagonisten als selektive NMDA-Rezeptorantagonisten angreifen. (Modifiziert nach [46])

äquater zerebraler Perfusionsdruck, Störungen der zerebralen Mikrozirkulation, zerebrale Ischämien z. B. aufgrund von Hypokapnie, metabolischen Veränderungen, Gerinnungsstörungen, veränderten Aminosäurespiegeln, Transmitterimbilanzen, Leberinsuffizienz, Multiorganversagen bzw. Infektionen des zentralen Nervensystems [10, 11, 40, 44, 51, 53]. Wahrscheinlich müssen verschiedene Faktoren zusammenwirken, um eine Schädigung des Gehirns bewirken zu können. Die komplexen Zusammenhänge, die die Entstehung einer septischen Enzephalopathie bedingen, sind bisher nur teilweise untersucht und verstanden.

Diskutierte Pathomechanismen

Zerebraler Blutfluß

In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Sauerstoffverbrauch des Gehirns und der zerebrale Blutfluss (CBF) bei septischen Patienten erniedrigt waren [10]. Der mittlere CBF lag bei septischen Patienten um ein Drittel niedriger als in einer gleichaltrigen nicht-septischen Kontrollgruppe [10]. Im Bereich der Autoregulation korrelierte die Reduktion des mittleren CBF nicht mit Veränderungen des systemischen arteriellen Blutdrucks (MAP) [10]; auch bei Erhöhung des MAP zeigte sich bei septischen Patienten keine signifikant veränderte Blutflussgeschwindigkeit [28]. Die CO₂-

Reaktivität der Gefäßmuskulatur blieb auch bei septischen Patienten erhalten [10, 40], zeigte jedoch bei diesen Patienten gegenüber Normalpatienten einen deutlichen Abfall von bis zu 60% unabhängig von Veränderungen des MAP, während der CBF in beiden Kollektiven gleich war [48]. Da eine hypokapnische Hyperventilation die Reduktion des zerebralen Blutflusses durch Vasokonstriktion aggraviert, sollte eine Hypokapnie bei den septischen Patienten auf jeden Fall vermieden werden [10, 40], denn durch Zunahme der zerebralen Minderdurchblutung steigt die Hypoxiegefahr. Die zerebrale CO₂-vermittelte Autoregulation der Gehirngefäße ist zumindest in der Frühphase der Sepsis intakt [28], die durch Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese vermittelte generalisierte Vasoparalyse tritt bei zerebralen Gefäßen in der Frühphase der Sepsis beim Patienten ebenfalls nicht auf [28]. Jedoch ist zu bedenken, dass NO in der Sepsis eine wesentliche Rolle als Vasodilatator spielt und im Verlauf einer Sepsis eine Hypotension mit Reduktion des Gefäßwiderstands und verminderter Autoregulation bewirken kann [47], ähnlich wie dies bereits bei den Koronararterien bekannt ist. Damit könnte wiederum eine Hypoxie begünstigt werden. Bei gesunden Probanden wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie eine NO-vermittelte hypoxieinduzierte zerebrale Vasodilatation beschrieben [31]. Zusätzlich können exzessiv erhöhte NO-Spiegel neurotoxisch wirken [8, 12]. Experimen-

telle Untersuchungen lassen vermuten, dass die Neurotoxizität durch mitochondriale Dysfunktion vermittelt wird, die zu einem Energiedefizit und zur Schädigung der mitochondrialen Atmungskette führen kann [8, 12]. Diese These ist bisher jedoch nur experimentell in der Zellkultur nachgewiesen und kann nicht automatisch auf den Menschen übertragen werden.

Neurotransmitter

In einer Untersuchung von Sprung et al. [44] konnte gezeigt werden, dass Patienten im septischen Schock höhere plasmatische Konzentrationen der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tryptophan und niedrigere Spiegel der verzweigtkettigen Aminosäure Isoleucin aufwiesen als Patienten mit einer isolierten Infektion. Bereits früh im Verlauf einer Sepsis, innerhalb von 12 h nach Beginn einer septischen Enzephalopathie, war das Verhältnis verzweigtkettiger zu aromatischen Aminosäuren signifikant erniedrigt, und Procalcitonin (PCT)-Spiegel über 2 ng/ml sowie Interleukin (IL)-6-Spiegel korrelierten signifikant mit dieser erniedrigten Aminosäureratio [4]. Experimentell konnte gezeigt werden, dass IL-1 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) durch ein aktives Transmittersystem in das zentrale Nervensystem (ZNS) aufgenommen werden [36] und dort Astrozyten- und Mikroglia-Zellen zur Ausschüttung weiterer Zytokine aktivieren. Tierexperimentell

wurde im Rattenmodell eine durch Endotoxin-, TNF- α -, IL-1- α - oder - β -vermittelte Aktivierung der verzweigt-kettigen α -Ketonsäure-Dehydrogenase gezeigt [34]. Dieses Enzym limitiert die Oxidation verzweigt-kettiger Aminosäuren im Muskel, eine Aktivierung könnte zum beschleunigten Abbau verzweigt-kettiger Aminosäuren bei Sepsis beitragen [34]. Die Vorbehandlung mit Cortison verhinderte die endotoxinvermittelte Aktivierung der verzweigt-kettigen α -Ketonsäure-Dehydrogenase [34]. Patienten, die verstarben, hatten höhere Spiegel an aromatischen Aminosäuren als die überlebenden Patienten [44]. Die Korrelation zwischen den aromatischen Aminosäuren und dem APACHE-II-Score war signifikant [44].

Die Erhöhung der Aminosäure L-Tryptophan konnte ebenfalls bei septischen Ratten im Gehirn gefunden werden [16], während beim septischen Patienten im Liquor nur eine Erhöhung der aromatischen Aminosäure Phenylalanin gezeigt wurde [32]. Im Unterschied dazu war bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie eine Erhöhung aller aromatischen Aminosäuren im Liquor nachgewiesen worden [32]. Im Plasma von Patienten mit septischer Enzephalopathie war jedoch eine Erhöhung sowohl von Phenylalanin als auch von Tryptophan festzustellen [44]. Lag eine kongenitale Erkrankung des Phenylalanin-Metabolismus vor, führte dies ebenfalls zu einer Enzephalopathie [15].

Im murinen Modell konnte gezeigt werden, dass L-Tryptophan im Blut und im Gehirn u. a. über die Indolamin-2,3-Dioxygenase in L-Kynurenin und Chinolinsäure umgewandelt wird (Abb. 3) [39]. Dieser Prozess wird durch TNF- α

und Interferon- γ (IFN- γ) aktiviert [19, 39]. Die Geschwindigkeit des Abbaus von L-Kynurenin zu Chinolinsäure wird durch die Enzymaktivität der Kynurenin-3-Hydroxylase und der Kynureninase bestimmt [19]. Diese ist bei zerebraler Infektion erhöht [20]. In tierexperimentellen Untersuchungen konnten erhöhte Liquorspiegel an Chinolinsäure, Kynureninsäure und L-Kynurenin bei akuter Septikämie festgestellt werden [20]. Ebenso fanden sich erhöhte Liquorspiegel dieser Parameter bei entzündlich bedingten neurologischen Erkrankungen, die bei nicht entzündlich bedingten nicht auftraten [20]. Die Höhe des Liquorspiegels der Chinolinsäure korrelierte bei HIV-1-infizierten Patienten mit den klinischen Symptomen der ZNS-Schädigung [18].

Experimentell konnte anhand humaner Zellkulturen gezeigt werden, dass die Tryptophanmetaboliten Chinolinsäure, Kynureneinsäure und L-Kynurenin, deren zerebrale Synthese vor allem in aktivierten Makrophagen (Mikrogliazellen) stattfindet, exzitatorisch auf den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor wirken (s. Abb. 3) [19, 46].

Aktiviert NMDA-Rezeptoren aktivieren die neuronale Isoform der NO-Synthase und andere calciumabhängige Enzyme, wodurch freie Radikale entstehen, die die DNA schädigen und damit das nukleäre Enzym Poly-ADP-Ribose Synthetase (PARS) aktivieren können (s. Abb. 3 und 4) [11]. Energieverarmung und Zelltod sind die Folge. Es findet keine isolierte Aktivierung des NMDA-Rezeptors statt, vielmehr läuft im Rahmen der septischen Enzephalopathie im Rattenmodell eine Aktivierungskaskade ab, in deren Zusammenhang auch der NMDA-Rezeptor aktiviert wird [16]. So findet man bei septischen Ratten deutlich erniedrigte zerebrale Konzentrationen von Noradrenalin, Dopamin und 5-Hydroxytryptamin gegenüber Tieren ohne Enzephalopathie [16]. Durch Aktivierung bzw. Inhibierung exzitatorischer bzw. inhibitorischer Transmittersysteme entstehen Imbalancen, wodurch verschiedene klinische Symptome, wie Agitation oder Halluzinationen, verursacht werden können. Die Komplexität dieser Transmitterveränderungen ist bisher nur im Detail erfasst. Bei längerfristigen Veränderungen, wie z. B. der hepatischen Enzephalopathie, scheint der Körper in der Lage zu sein, auf die Transmit-

terveränderungen zu reagieren. So konnten bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie Grad IV, ohne dass die Patienten exogen zugeführte Benzodiazepine erhielten, im Plasma Diazepam, N-Desmethyldiazepam und erhöhte Konzentrationen an Benzodiazepinrezeptorliganden nachgewiesen werden [3]. Dies könnte für die verschlechterte motorische Funktion und Bewusstseinslage dieser Patienten verantwortlich sein. In seiner Arbeit am In-vitro-Modell konnte von Vauquelin et al. [49] gezeigt werden, dass möglicherweise eine Verbindung zwischen der durch Monoamine bedingten Neurotoxizität und der Bindung von Monoaminen an Serotonin-Bindungsproteine besteht. Letzteres stellt möglicherweise einen oxidativen Schritt dar, der z. B. durch Superoxid-Radikale gefördert und durch Radikalfänger gehemmt wird.

Leukozytenansammlungen im Gehirn treten im Verlauf einer Sepsis in der Regel nicht auf, jedoch können inflammatorische Mediatoren die Blut-Hirnschranke passieren. Im Peritonitis-Tiermodell zeigten sich perivaskuläre Zerreißungen von kortikalen Astrozyten [37]. TNF- α und IFN- γ erhöhten die Permeabilität von bovinen [2] und menschlichen Endothelzellen [21] durch Förderung von Pinocytose ohne offensichtliche Wirkung auf die interzellulären Zellverbindungen. Die intrazerebrale Injektion von IL-1 oder IL-2 beim Kaninchen und der Ratte induzierte EEG-Veränderungen und schlafähnliche Effekte wie bei einer septischen Enzephalopathie [25, 35].

Therapeutische Einflussmöglichkeiten

Die therapeutischen Einflussmöglichkeiten sind vielfältig, es gibt aber bisher für die septische Enzephalopathie, im Gegensatz zur hepatischen Enzephalopathie, keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Primär ist darauf zu achten, dass während der Sepsis ein adäquater Perfusionsdruck aufrechterhalten bleibt und Hypoxie sowie Hypokapnie vermieden werden [10, 40, 51].

Antibiotikatherapie

Bereits bei den ersten Symptomen einer Enzephalopathie sollte frühzeitig mit einer adäquaten Antibiotikatherapie begonnen werden, denn eine inadäquate

Tabelle 4

Schweregrad der septischen Enzephalopathie [8]

Grad I	Wahrnehmungs- und Konzentrationsstörung, Nachlassen der Gedächtnisleistung, Schreibstörung
Grad II	Bewusstseinsstrübung, Verwirrtheit, zeitliche und räumliche Desorientiertheit
Grad III	Stupor oder Muskelrigidität, Krampfanfälle, Blicklähmungen, Hemiparesen
Grad IV	Koma

Antibiotikatherapie der Sepsis erhöht die Letalität signifikant und fördert die Resistenzbildung [22]. Eine frühzeitige, adäquate Antibiotikatherapie könnte möglicherweise die weitere Progression einer septischen Enzephalopathie, die bereits früh im Verlauf einer Sepsis auftritt, in einen fulminanten septischen Verlauf verhindern. Experimentell ist es nicht auszuschließen, dass Zytokine eine weitere Aggravierung einer Enzephalopathie bewirken können [36]. In der Sepsis kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, wie z. B. TNF- α , das über ein aktives Transmittersystem in das ZNS aufgenommen wird [36]. In klinischen Studien konnte insbesondere nach Applikation von Cephalosporinen ebenfalls eine erhöhte Freisetzung von TNF- α beobachtet werden [13, 26], die das Krankheitsbild aggravieren könnte.

Ernährung

Die Infusion verzweigtkettiger Aminosäuren bei septischen Patienten wird im Unterschied zur hepatischen Enzephalopathie kontrovers diskutiert. Bei der hepatischen Enzephalopathie konnte eine Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes gezeigt werden [16, 30, 44]. Bei septischer Enzephalopathie konnte eine randomisierte bzw. doppelblinde klinische Untersuchung dies nicht zeigen [30]. In dieser Untersuchung von Meyenfeldt et al. [30] zeigte sich in der Gesamtpopulation septischer Patienten kein Vorteil bei der parenteralen Gabe verzweigtkettiger Aminosäuren, in einer Subpopulation von Patienten in der Spätphase der Sepsis war allerdings bei hauptsächlich intraabdominellen Foci ein tendenzieller Unterschied zugunsten der Gabe verzweigtkettiger Aminosäuren festzustellen, der sich aber möglicherweise aufgrund der zu niedrigen Patientenzahl als nicht signifikant darstellte. Im Tiermodell wurde bis auf eine Untersuchung von Freund et al. [16] nicht nach dem Krankheitsbild mit oder ohne septischer Enzephalopathie unterschieden. In dieser Untersuchung wurde 5 Ratten mit septischer Enzephalopathie eine mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereicherte Lösung verabreicht, mit der die klinische Symptomatik der Enzephalopathie verbessert werden konnte [16]. Die Tierzahl war aber zu niedrig, um daraus therapeutische Rückschlüsse abzuleiten.

Eine frühzeitige enterale Ernährung bei postoperativen Patienten konnte den Anteil verzweigtkettiger Aminosäuren im Plasma erhöhen [33]. Eine mögliche enterale Ernährung könnte damit auch bei septischen Patienten einen Einfluss auf den Anteil verzweigtkettiger Aminosäuren nehmen. Häufig treten bei septischen Patienten – zumindest intermittierend – hohe Magenrückflüsse auf, wodurch sich die enterale Ernährung schwierig gestaltet. Bei diesen Patienten sind tieferliegende Duodenalsonden zu überlegen.

Sedierung und Analgesie

Neurotoxizität, die durch intrazerebroventrikuläre Chinolinsäureapplikation bedingt war, ließ sich tierexperimentell durch die prophylaktische Gabe von Ketamin abschwächen [23]. Neuere Glutamatrezeptorantagonisten, könnten auch bei der septischen Enzephalopathie Einfluss auf die klinische Symptomatik nehmen [24, 46].

In einem Fallbericht zeigte ein HIV-1-positiver Patient mit HIV-assoziiertem Demenz und signifikanter kognitiver Dysfunktion nach hochdosierter Therapie mit Ibuprofen deutliche Verbesserungen in seiner neurologischen Funktion und eine Abnahme der HIV-1-RNA im Liquor [17]. TNF- α , Chinolinsäure und NO waren nach der Therapie signifikant erniedrigt [17]. Möglicherweise könnte dies auch eine Therapieoption bei septischer Enzephalopathie sein; durch Erniedrigung der TNF- α - und Chinolinsäure-Spiegel könnte die schädigende, neurotoxische Wirkung der Chinolinsäure auf die NMDA-Rezeptoren vermindert werden.

Radikalfänger

Eine Gabe von Radikalfängern, die die Überlebensrate vielleicht erhöhen könnten [43, 57], wenn sie in der Frühphase der Sepsis verabreicht werden, könnte auch bei der septischen Enzephalopathie in Erwägung gezogen werden. So konnte in vitro durch die Vorbehandlung mit Vitamin C und E die durch Monoamine bedingte Bindung an Serotonin-Bindungsproteine verhindert werden [49]. In einer klinischen Studie zeigten sich erniedrigte Ascorbinsäurespiegel im Plasma und Liquor bei Patienten mit septischer Enzephalopathie [50]. Die

Höhe der Ascorbinsäure-Liquorspiegel korrelierte mit der Schwere der Enzephalopathie [50].

Weitere Untersuchungen im Hinblick auf Glutamatrezeptorantagonisten, neuere Radikalfänger (Tempol, EUK-8, EUK-134) [58], NO- und PARS-Inhibitoren [11, 24, 46] werden zeigen, ob sich diese Substanzen bzw. abgestimmte Analgosedierungsschemata, die speziell auf die differentiellen Transmittersysteme einwirken, zur Prophylaxe oder Therapie der septischen Enzephalopathie eignen.

Prognose und Letalität

Die septische Enzephalopathie ist eine reversible zerebrale Dysfunktion [9, 14]. Einige Patienten mit einem EEG mit Burst-Suppression-Mustern erholen sich trotz der schlechten Prognose vollständig ohne neurologische Ausfälle [54]. Es besteht eine gute Prognose, wenn keine makroskopischen Läsionen und keine Mikroorganismen nachweisbar sind. Das Auftreten zerebraler Symptome bei Infektionen erhöht die Letalität des Patienten und korreliert mit der Schwere der Erkrankung des zentralen Nervensystems. Die Letalität bei schweren ausgeprägten Formen beträgt circa 50%, bei Patienten ohne Enzephalopathie beträgt diese 0–26% [47, 48]. Eidelmann et al. fanden eine Zunahme der Letalität in Abhängigkeit vom Glasgow Coma Score (GCS) [14]. Bei Einteilung einer septischen Enzephalopathie anhand des GCS beträgt die Letalität 16% bei einem GCS von 15; 20% bei einem GCS von 13–14; 50% bei einem GCS von 9–12 und bei einem GCS von 3–8 sogar 63% [14]. Der Grad der Bewusstlosigkeit korrelierte mit der Prognose des Sepsissyndroms. Bei Nachweis einer Bakteriämie kommt es häufiger zu einem veränderten mentalen Status mit höherer Letalität [14]. Es ist jedoch unklar, ob die erhöhte Letalität in direktem Zusammenhang mit der Enzephalopathie zu sehen oder Ausdruck eines schweren septischen Verlaufs ist. Erste Symptome der septischen Enzephalopathie treten früh und vor anderen Organmanifestationen im Verlauf einer Sepsis auf. Daher ergibt sich die Notwendigkeit, bei jedem Patienten, der die Kriterien eines SIRS erfüllt, auf die ersten Symptome eines Delirs zu achten und eine sorgfältige und engmaschige neurologische Kontrolle durchzuführen.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Enzephalopathie häufig als frühe Organdysfunktion bei einer schweren Sepsis auftritt. Bereits bei den ersten Symptomen einer Enzephalopathie wie Agitation, Verwirrung, Desorientiertheit sollte differentialdiagnostisch an eine Sepsis gedacht werden. Der Verdacht auf eine septische Enzephalopathie muss eine Fokussuche nach sich ziehen und bei einem septischen Fokus so schnell wie möglich eine kausale (Fokussanierung und Antibiotikatherapie) [42], adäquate supportive [38] und gegebenenfalls adjuvante [6] Therapie der schweren Sepsis implizieren. Dabei ist zu beachten, dass durch die Antibiotikagabe eine erhöhte proinflammatorische Stimulation, z. B. durch TNF- α -Ausschüttung, induziert werden kann [13, 26], wodurch sich die Symptome einer septischen Enzephalopathie potenzieren können. Ein Pathomechanismus könnte der durch proinflammatorische Stimulation verstärkte Abbau aromatischer Aminosäuren sein, die zu einem potentiellen Anstieg des NMDA-Agonisten Chinolinsäure führen. Weitere Forschung zu Pathomechanismen und Faktoren der Interaktion metabolischer, immunologischer und neurologischer Prozesse sind notwendig, um bei Patienten mit septischer Enzephalopathie die hohe Letalität dieses Krankheitsbildes zu verringern, nachdem bereits in einer kürzlichen Studie von van den Berghe et al. [5] eine adäquate Kontrolle der metabolischen Stoffwechsellage die Prognose kritisch kranker Patienten mit septischem Multiorganversagen verbessern konnte.

Literatur

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edn. Washington DC
- Anda T, Yamashita H, Khalid H, Tsutsumi K, Fujita H, Tokunaga Y, Shibata S (1997) Effect of tumor necrosis factor-alpha on the permeability of bovine brain microvessel endothelial cell monolayers. *Neuro Res* 19:369–376
- Basile AS, Harrison PM, Hughes RD et al. (1994) Relationship between plasma benzodiazepine receptor ligand concentrations and severity of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 19:112–121
- Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K (2002) Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med* 28:293–298
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. (2000) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699–709
- Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJC, Jares JJ, Murray J, Hansen CA (1993) Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 21:98–103
- Bolanos JP, Almeida A, Stewart V, Peuchen S, Land JM, Clark JB, Heales SJ (1997) Nitric oxide-mediated mitochondrial damage in the brain: mechanisms and implications for neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 68:2227–2240
- Bolton CF, Young GB, Zochodne DW (1993) The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 33:94–100
- Bowton DL, Bertels NH, Prough DS, Stump DA (1989) Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrom. *Crit Care Med* 17:399–403
- Dawson TM, Dawson VL (1995) ADP-ribosylation as a mechanism for the action of nitric oxide in the nervous system. *New Horizons*: 3:86–92
- Dawson VL, Dawson TM (1996) Nitric oxide in neuronal degeneration. *Proc Soc Exp Biol Med* 211:33–40
- Fügener K, Rommelspacher H, Kox WJ, Spies CD (2001) The role of tumor necrosis factor alpha and norharman in septic encephalopathy during ventilator-associated pneumonia treated with antibiotics. *Crit Care Med* 28 [Suppl]A126
- Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL (1996) The spectrum of septic encephalopathy. *JAMA* 275:470–473
- Evans OB, Parker C, Haas R (1996) Inborn errors of metabolism of the nervous system: Disorders of phenylalanine metabolism. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM et al. (eds) *Neurology and clinical practice*, vol 2, 2nd edn. Butterworth-Heinemann, Boston, pp 1495–1498
- Freund HR, Muggia-Sullam M, LaFrance R, Holroyde J, Fischer JE (1986) Regional brain amino acid and neurotransmitter derangements during abdominal sepsis and septic encephalopathy in the rat. *Arch Surg* 121:209–216
- Gendelman HE, Zheng J, Coulter CL et al. (1998) Suppression of inflammatory neurotoxins by highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-associated dementia. *J Infect Dis* 178:1000–1007
- Heyes MP, Brew B, Martin A et al. (1991) Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 29:202–209
- Heyes MP, Chen CY, Major EO, Saito K (1997) Different kynurenine pathway enzymes limit quinolinic acid formation by various human cell types. *Biochem J* 326:351–356
- Heyes MP, Saito K, Crowley JS et al. (1992) Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 115:1249–1273
- Huynh HK, Dorovini-Zis K (1993) Effects of interferon-gamma on primary cultures of human brain microvessel endothelial cells. *Am J Pathol* 142:1265–1278
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118:146–155
- Keilhoff G, Stastny F, Schmidt W (1990) Quinolinic acid neurotoxicity and glutamatergic structures. *Neuroscience* 34:235–242
- Keilhoff G, Wolf G (1992) Memantine prevents quinolinic acid-induced hippocampal damage. *Eur J Pharmacol* 219:451–454
- Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L (1984) Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol* 246:994–999
- Lepper PM, Held TK, Schneider EM, Bolke E, Gerlach H, Trautmann M (2002) Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med* 28:824–833.
- Leuwer M, Schürmeyer TH, Trappe HJ, Zuzan O (1999) Checkliste Interdisziplinäre Intensivmedizin. Thieme, Stuttgart New York
- Matta BF, Stow PJ (1996) Sepsis-induced vasoparalysis does not involve the cerebral vasculature: indirect evidence from autoregulation and carbon dioxide reactivity studies. *Br J Anaesth* 76:790–794
- Members of the American College of chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
- Meyenfeldt von MF, Soeters PB, Vente JP et al. (1990) Effect of branched chain amino acid enrichment of total parental nutrition on nitrogen sparing and clinical outcome of sepsis and trauma: a prospective randomized double blind trial. *Br J Surg* 77:924–929
- van Mil AH, Spilt A, Van Buchem MA, Bollen EL, Teppema L, Westendorp RG, Blauw GJ (2002) Nitric oxide mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans. *J Appl Physiol* 92:962–966
- Mizock BA, Sabelli HC, Dubin A, Javadi JJ, Poulos A, Rackow EC (1990) Septic encephalopathy. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch Intern Med* 150:443–449
- Moss G, Naylor ED (1994) Postoperative enteral hyperalimentation results in earlier elevation of serum branched-chain amino acid levels. *Am J Surg* 168:33–35

34. Nawabi MD, Block KP, Chakrabarti MC, Buse MG (1990) Administration of endotoxin, tumor necrosis factor, or interleukin 1 to rats activates skeletal muscle branches-chain α -keto acid dehydrogenase. *J Clin Invest* 85:256–263
35. Nistico G, De Sarro G (1991) Is interleukin 2 a neuromodulator in the brain? *Trends Neurosci* 14:146–150
36. Pan W, Banks WA, Kastin AJ (1997) Permeability of the blood-brain and blood-spinal cord barriers to interferons. *J Neuroimmunol* 76:105–111
37. Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED (1999) Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci* 96:461–466
38. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
39. Saito K, Markey SP, Heyes MP (1992) Effects of immune activation on quinolinic acid and neuroactive kynurenes in the mouse. *Neuroscience* 51:25–39
40. Sari A, Yamashita S, Ohosita S, Ogasahara H, Yamada K, Yonei A, Yokota K (1990) Cerebrovascular reactivity to CO₂ in patients with hepatic or septic encephalopathy. *Resuscitation* 19:125–134
41. Schwarz S, Schwab S, Keller E, Bertram M, Hacke W (1997) Neurogenic disorders of heart and lung function in acute cerebral lesions. *Nervenarzt*. 68:956–962
42. Spies C (2000) Sepsis – and how the concepts have evolved. *J Anästh Intensivbeh* 7:189–191
43. Spies CD, Reinhardt K (1994) N-Acetylcystein in sepsis. In: Reinhart K, Eyrich K, Sprung (eds) Update in intensive care and emergency medicine 18. Sepsis. Current perspectives in pathophysiology and therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 425–443
44. Sprung CL, Cerra FB, Freund HR, Schein RM, Konstantinides FN, Marcial EH, Pena M (1991) Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 19:753–757
45. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, Hinshaw LB, The veterans administration systemic sepsis cooperative study group (1990) Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 18:801–806
46. Stone TW (1993) Neuropharmacology of quinilinic and kynurenic acids. *Pharmacol Rev* 45:309–379
47. Szabo C (1996) Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 41:131–141
48. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J (2001) Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27:1231–1234
49. Vauquelin G, Jimenez del Rio M, Pardo CV (1994) Serotonin binding proteins: An in vitro model system for monoamine-related neurotoxicity. *Ann New York Acad Sci*: 408–418
50. Voigt K, Kontush A, Stuerenburg HJ, Muench-Harrach D, Hansen HC, Kunze K (2002) Decreased plasma and cerebrospinal fluid ascorbate levels in patients with septic encephalopathy. *Free Radic Res* 36:735–739
51. Wijdicks EFM, Stevens M (1992) The role of hypotension in septic encephalopathy following surgical procedures. *Arch Neurol* 49:653–656
52. Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA (1990) The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 13:297–304
53. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA (1992) The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 9:145–152
54. Young GB, Kreeft JH, McLachlan RS, Demelo J (1999) EEG and clinical associations with mortality in comatose patients in a general intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 16:354–360
55. Zauner C, Gendo A, Kramer L et al. (2002) Impaired subcortical and cortical evoked potential pathways in septic patients. *Crit Care Med* 30:1136–1139
56. Zauner C, Gendo A, Kramer L, Kranz A, Grimm G, Madl C (2000) Metabolic encephalopathy in critically ill patients suffering from septic and nonseptic multiple organ failure. *Crit Care Med* 28:1310–1315
57. Zimmermann JJ (1994) Potential of oxyradical scavengers in the therapy of sepsis. In: Reinhart K, Eyrich K, Sprung (eds) Update in intensive care and emergency medicine 18. Sepsis. Current perspectives in pathophysiology and therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 414–424
58. Thiernemann C, McDonald MC, Cuzzocrea S (2001) The stable nitroxide, tempol, attenuates the effects of peroxynitrite and oxygen-derived free radicals. *Crit Care Med* 29:223–224