

Notwendigkeit und Bedeutung toxikologischer Untersuchungen für die Hirntoddiagnostik aus neurologischer Sicht

S. Förderreuther¹, H. Angstwurm

Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Die Hirntodfeststellung muss in Deutschland gemäß den nach §16 des Transplantationsgesetzes verbindlichen Richtlinien der Bundesärztekammer erfolgen (1). Sie entsprechen den pathophysiologischen Gegebenheiten und bedingen damit die 3 Schritte des Vorgehens:

- Überprüfung der diagnostischen Voraussetzungen
- Nachweis der klinischen Ausfallsymptome des Gehirns
- Nachweis ihrer Irreversibilität.

Die toxikologischen Fragen gehören zu den diagnostischen Voraussetzungen. Dabei versteht sich der Ausschluss einer primären Intoxikation als mögliche Ursache oder Mitursache des Ausfalls der Hirnfunktion im Untersuchungszeitraum von selbst. Daher soll im Folgenden nur auf die Frage eingegangen werden, welche Bedeutung die während der Intensivbehandlung gegebenen Medikamente für den neurologischen und gegebenenfalls den EEG Befund des Hirnausfalls haben. Die Richtlinien nennen eine Vorbehandlung mit sedierenden Medikamenten nicht als Ausschlusskriterium für die Hirntoddiagnostik, sondern führen in Anmerkung 2 folgende Methoden an, um zu prüfen, ob die "diagnostischen Voraussetzungen" auch unter oder nach Behandlung mit zentral dämpfenden Medikamenten erfüllt sind oder nicht (2):

- Zuordnung von Zeitpunkt und Dosis bisher verabreichter Medikamente zu den jeweils im Krankheitsverlauf dokumentierten klinischen Befunden
- Wirkung von Antidota in ausreichender Dosierung (Naloxon bis 10 mg, Flumazenil bis 1 mg)
- Untersuchung der medikamentös nicht unterdrückbaren neurophysiologischen Befunde
- Untersuchung der Hirndurchblutung.

Da es keine gesicherten Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für die meisten sedierenden Medikamente bei Patienten mit schweren akuten Hirnschäden gibt, nennen die Richtlinien der Bundesärztekammer und der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie keine normierten Grenzwerte der einzelnen Substanzen als Bedingung für die Hirntodfeststellung (1, 2).

Neurologisch lässt sich derzeit zu Konzentrationsbestimmungen therapeutisch eingesetzter Substanzen vor der Hirntodfeststellung folgendes sagen:

1. Es gibt keine kontrollierten Untersuchungen dazu, ob zentral-nervös wirksame Substanzen ein geschädigtes und im Krankheitsverlauf zunehmend schwerer geschädigtes Gehirn stärker beeinflussen als ein gesundes Gehirn.

¹ Korrespondierender Autor: Dr. S. Förderreuther, Neurologischer Konsiliardienst der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Ziemssenstraße 1, 80336 München, Tel.: 089 / 5160 – 2455, Fax: 089 / 5160 – 4915, E-mail: SFOE@nefo.med.uni-muenchen.de

2. Einzelne Substanzen können die klinischen Befunde und den EEG-Befund in unterschiedlicher Weise beeinflussen, jedoch nicht die evozierten Potenziale und die Hirnperfusion aufheben (3-12). Muskelrelaxantien, Opioidanalgetika und andere zentral sedierende Substanzen können bei hoher Dosierung oder rascher intravenöser Gabe eine Apnoe, Barbiturate, Etomidat und Propofol ein Nulllinien-EEG verursachen. Benzodiazepine und Opioide sind bis jetzt nicht als Ursache einer reversibel fehlenden EEG-Aktivität bekannt geworden.
3. Die Prüfung der diagnostischen Voraussetzungen ist eine Synopse des klinischen Befundes im Verlauf unter Berücksichtigung der verabreichten Medikamente und der Ergebnisse der in Anmerkung 2 der "Richtlinien" beschriebenen Untersuchungen (siehe oben), gegebenenfalls unter Einbeziehung der Medikamenten-Serumspiegel. Diese Synopse soll die Frage beantworten, ob die klinischen Ausfallsymptome und gegebenenfalls auch das Fehlen von Hirnaktivität im EEG durch die medikamentöse Therapie erklärt sein können oder durch die Hirnschädigung mit der intrakraniellen Druckerhöhung bedingt sind. Es geht also nicht darum, ob eine bestimmte Substanz noch nachweisbar ist und ob sie noch irgendeine Wirkung haben kann, sondern um die Frage, ob die Medikation in der Zusammenschau aller Beurteilungskriterien die "klinischen Ausfallsymptome des Gehirns" erklären kann und damit die Diagnose "Hirntod" ausschließt. Serumspiegelbestimmungen können dabei einen sehr hilfreichen Beitrag leisten, sollen allerdings nicht für sich allein zur Überprüfung der "Voraussetzungen" herangezogen werden.
4. Wenn die Analgosedierung und die Barbiturat-Therapie auch neurophysiologisch überwacht werden, lässt sich die Überprüfung der diagnostischen Voraussetzungen für die Hirntodfeststellung verfeinern.
5. Die Bedeutung toxikologisch-analytischer Befunde muss durch die zwei gemäß Anmerkung 5 der "Richtlinien" für die Hirntoddiagnostik qualifizierten Untersucher beurteilt werden (2). Dabei sind die klinischen Parameter wie Zeitpunkt und Dosis der verabreichten Substanz, Verlaufsentwicklung der klinischen Befunde sowie die Leber- und Nierenfunktion zu berücksichtigen.
6. Die Wirkung auch hoch dosierter Opioide und Benzodiazepine kann durch die spezifischen Antidota Naloxon und Flumazenil vorübergehend aufgehoben werden, vorausgesetzt sie werden ausreichend hoch dosiert (13-20)
7. Bislang sind die analytischen Methoden der in Frage kommenden Substanzen nicht standardisiert. Deshalb können und dürfen toxikologisch-analytische Befunde unterschiedlicher Labors nicht ohne weiteres mit einander verglichen werden. Dies erschwert nicht nur die klinisch-pharmakologische Beurteilung der Befunde verschiedener Labors, sondern auch den überregionalen Erfahrungsaustausch. Daher ist eine Standardisierung der analytischen Methoden der zur Analgosedierung eingesetzten Substanzen mit einem qualitativ spezifischen und quantitativ sicheren Verfahren sehr erwünscht.

Zusammenfassend kann man neurologisch zur Bedeutung toxikologischer Untersuchungen für die Hirntoddiagnostik sagen:

Eine mögliche Intoxikation gehört zur Differentialdiagnose jeder ursächlich unklaren Bewusstlosigkeit mit wie ohne andere Ausfallsymptome des Gehirns, bedingt aber bei korrektem Vorgehen kein ernsthaftes Problem der Hirntodfeststellung. Die Bedeutung der intensivmedizinisch verwendeten Medikamente für die klinischen und elektroenzephalographischen Phänomene des Hirntodes lässt sich durch verschiedene Methoden beurteilen. Serumkonzentrations-Bestimmungen der fraglichen Substanzen sind dabei ein wertvoller, aber kein grundsätzlich unverzichtbarer und nicht der einzige Parameter. Gleichwohl ist eine Standardisierung

der Analysemethoden erwünscht als Hilfe bei den Bemühungen um Einheitlichkeit und Glaubhaftigkeit in einer ärztlich schwierigen Lage.

Literatur

1. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (Deutsche EEG-Gesellschaft) zur Bestimmung des Hirntodes. *Klin Neurophysiol* 2001; 32:39-41.
2. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zur Feststellung des Hirntods. Dritte Fortschreibung 1997 mit Ergänzungen gemäß Transplantationsgesetz (TPG). *Dtsch Arztebl* 1998;95:B 1509-1516.
3. Drummond JC, Todd MM, U HS. The effect of high dose sodium thiopental on brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses in humans. *Anesthesiology* 1985;63(3):249-54.
4. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, von Reutern GM, Shiogai T, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1998;159(2):145-50.
5. Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, Junges C, Hummer M, Vespignani H. Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain dead patients. *J Neurol Sci* 1998;160(1):41-6.
6. Drummond JC, Todd MM, Schubert A, Sang H. Effect of the acute administration of high dose pentobarbital on human brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses. *Neurosurgery* 1987;20(6):830-5.
7. Ganes T, Lundar T. The effect of thiopentone on somatosensory evoked responses and EEGs in comatose patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(6):509-14.
8. Ganes T, Lundar T. EEG and evoked potentials in comatose patients with severe brain damage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;69(1):6-13.
9. Hadani M, Bruk B, Ram Z, Knoller N, Spiegelmann R, Segal E. Application of transcranial doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 1999;25(8):822-8.
10. Lundar T, Ganes T, Lindegaard KF. Induced barbiturate coma: methods for evaluation of patients. *Crit Care Med* 1983;11(7):559-62.
11. Todd MM, Drummond JC, U HS. The hemodynamic consequences of high-dose thiopental anesthesia. *Anesth Analg* 1985;64(7):681-7.
12. Todd MM, Drummond JC, U HS. The hemodynamic consequences of high-dose methohexital anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984;61(5):495-501.
13. Chern CH, Chern TL, Hu SC, Lee CH, Deng JF. Complete and partial response to flumazenil in patients with suspected benzodiazepine overdose. *Am J Emerg Med* 1995;13(3):372-5.
14. Evans LE, Swainson CP, Roscoe P, Prescott LF. Treatment of drug overdose with naloxone, a specific narcotic antagonist. *Lancet* 1973;1(7801):452-5.
15. Handal KA, Schauben JL, Salamone FR. Naloxone. *Ann Emerg Med* 1983;12(7):438-45.
16. Jacobsen D. The relative efficacy of antidotes. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(6):705-8.
17. Jefferys DB, Volans GN. An investigation of the role of the specific opioid antagonist naloxone in clinical toxicology. *Hum Toxicol* 1983;2(2):227-31.
18. Park GR, Navapurkar V, Ferenci P. The role of flumazenil in the critically ill. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;108:23-34.
19. Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, et al. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med* 1996;24(2):199-206.
20. Whitwam JG, Amrein R. Pharmacology of flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;108:3-14.