

T. Liman^{1,3} · E. Siebert² · M. Endres^{1,3}

¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité-
 Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin

² Zentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie und
 Nuklearmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin

³ Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Kopfschmerz und Bluthochdruck

Mythos und Evidenz

Macht Bluthochdruck Kopfschmerzen?

Oft berichten Patienten ihrem behandelnden Arzt, dass sie einen erhöhten Blutdruck durch das Auftreten von Kopfschmerzen bemerken würden. Ob allerdings wirklich ein kausaler Zusammenhang zwischen Kopfschmerz und arteriellem Hypertonus besteht, wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Nach aktueller Studienlage gibt es keine Evidenz, dass ein sogenannter „hypertensiver Kopfschmerz“ existiert. Die meisten Studien, insbesondere Querschnittstudien mit unselektionierten Populationen konnten keine Assoziation zwischen arterieller Hypertonie und der Prävalenz von Kopfschmerzen aufzeigen [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Aktuellere Studien mit ambulanten Blutdruckmonitoring konnten ebenfalls keine Veränderung von Blutdruckwerten während Kopfschmerzepisoden in Patienten mit arteriellem Hypertonus feststellen [14, 15].

Seit 1988 liegt ein Konsensentscheid des „Headache Classification Committee“ der internationalen Kopfschmerz Gesellschaft (IHS) vor, dass eine chronische leichte bis moderate Hypertonie keine Kopfschmerzen zu verursachen scheint [16].

In den aktuellen Leitlinien der IHS heißt es:

„Eine chronische Hypertonie, die leicht (140–159/90–99) oder moderat (160–

179/100–109) ist, scheint keine Kopfschmerzen zu verursachen [17]. Ob eine moderate arterielle Hypertonie aber zu Kopfschmerzen zumindest prädisponiert, wird kontrovers diskutiert, obwohl es wenig Evidenz dafür gibt.“

Eine Assoziation zwischen schwereren Formen der primären arteriellen Hypertonie und Kopfschmerzen ist bis dato weniger untersucht. Eine größere Querschnittstudie von 2003, die 1763 Patienten aus einer universitären Bluthochdruckklinik systematisch zu Kopfschmerzen befragt hat, konnte allerdings aufzeigen, dass selbst bei moderat bis schwerer arterieller Hypertonie (>180–209/110; Stadium 3 nach JNC-VI [18]) Kopfschmerzen nicht häufiger vorkommen [19].

Zuletzt konnte in einer ersten großen prospektiven norwegischen Studie mit 22.685 Bluthochdruckpatienten sogar nachgewiesen werden, dass hohe systolische und diastolische Blutdruckwerte eher mit einem reduzierten Risiko für nichtmigränösen Kopfschmerz assoziiert sind.

Trotz der einheitlichen Evidenz vieler Studien bleibt der Glaube an einen kausalen Zusammenhang zwischen Hochdruck und Kopfschmerz im klinischen Alltag bei Patienten, aber auch bei Ärzten weit verbreitet. Selbst Verfasser von Zeitschriftenartikeln und Buchkapitelautoren behaupten nach wie vor, dass Bluthochdruck Kopfschmerzen verursacht. Ver-

schieden Gründe existieren, warum der Mythos „hypertensiver Kopfschmerz“ sich nach wie vor so hartnäckig hält:

- Arterieller Hypertonus ist ein Epiphänomen von Schmerzen.
- Kopfschmerz ist eine häufige Nebenwirkung von vielen antihypertensiven Medikamenten, insbesondere von Kalziumkanalblockern (z. B. Nifedipin).
- Kopfschmerz ist ein Symptom der hypertensiven Enzephalopathie (HTE). Das klinische Syndrom der HTE, welche zumeist im Rahmen von interistischen Erkrankungen mit hypertensiven Krisen (z. B. Phäochromozytom) auftritt, ist neben epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörung sowie fokalen neurologischen Ausfällen insbesondere durch Kopfschmerzen charakterisiert.

Zusammenfassend kann man also auf die Frage: „Macht Bluthochdruck Kopfschmerzen?“ im Hinblick auf die aktuelle Studienlage antworten „Normalerweise nicht!“.

Im Gegensatz zur chronischen arteriellen Hypertonie können allerdings nach IHS-Klassifikation bei paroxysmaler

Für die Arbeitsgemeinschaft Herz und Hirn der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG).

Tab. 1 Ausgewählte Substanzen als Auslöser für PRES

Substanzen	Autor
Kortikosteroide	Idilman et al. [62], Ikeda et al. [63], Kim et al. [64], Kawano et al. [65], Utsumi et al. [66], Ohta et al. [67], Irwin et al. [68]
Immunglobuline	Lewis u. Maddison et al. [69]
Orale Estrogen- und Progesteronpräparate	Tajima et al. [70]
Erythropoetin	Kamar et al. [71]
Linezolid	Nagel et al. [72]
Indinavir	Giner et al. [73]
Interferon-α	Hinchev et al. [50], Kamar et al. [71]
Bleomycin	Sueblinvong et al. [74]
Ciclosporin	Hinchev et al. [50], Hagen et al. [29], Nishigaki et al. [76], Dzudie et al. [75], Paul et al. [77]
Tacrolimus FK506	Hinchev et al. [50], Grimbert et al. [78], Nakazato et al. [79]
LSD	Legriell et al. [80]
Kokain	Rodriguez Gomez et al. [81]
Cyclophosphamid	Honkaniemi et al. [82], Ohta et al. [67]
Methotrexat	Henderson et al. [59]
Cisplatin	Ito et al. [83], Sueblinvong et al. [74]
Vinblastin	Sueblinvong et al. [74]
Adriamycin	Honkaniemi et al. [82]
Sirolimus	Bodkin u. Eidelman [84]
PRES posteriores reversibles Enzephalopathie-syndrom.	

hypertensiver Entgleisung Kopfschmerzen auftreten. Kriterien hierfür sind:

1. ein sich während der hypertensiven Krise entwickelnder Kopfschmerz, der sich
2. bilateral manifestiert, von pulsierender Qualität ist sowie durch körperliche Aktivität verstärkt wird und
3. innerhalb von einer Stunde nach Normalisierung des Blutdrucks verschwindet.

Ein diastolischer Wert größer als 120 mmHg und Ausschluss von blutdruckerhöhenden Toxinen oder Medikamenten als Ursache sind obligatorisch. Paroxysmale Hypertonien können z. B. als Folge einer Störung von Barorezeptorrefle-

xen (so z. B. nach Karotisendarteriektomie oder Bestrahlung) oder bei Patienten mit einem enterochromafinen Zelltumor (z. B. Phäochromozytom) auftreten.

Auf diese Ausnahmen und insbesondere auf die HTE, bei der es zu Kopfschmerzen durch zumeist sekundären malignen Hypertonus im Rahmen von internistischen Erkrankungen und substanzialer zerebraler Schädigung kommt, soll in dieser Übersichtsarbeit vertieft eingegangen werden.

Geschichte und ausgewählte Studien

Im Jahr 1913 beschrieb Janeway zum ersten Mal den Zusammenhang von Bluthochdruck und Kopfschmerzen, den er in einer großen klinischen Fallstudie beobachtet hatte [20]. Seitdem wurde der Zusammenhang von Bluthochdruck und Kopfschmerz in vielen, teilweise sehr heterogenen klinischen Studien untersucht mit teilweise zumindest in den Anfängen widersprüchlichen Ergebnissen und Schlussfolgerungen.

Janeway beschreibt in seiner Arbeit den typischen „hypertensiven Kopfschmerz“ als nichtmigränös, pulsierend, holozephal mit z. T. okzipitaler Betonung sowie Schmerzmaximum beim morgendlichen Erwachen und Besserung im Verlauf des Vormittags. Man muss allerdings erwähnen, dass ein Großteil seiner beschriebenen und publizierten Fälle einen „malignen Hypertonus“ mit mehr als 210 mmHG systolisch aufwies. Eine weitere frühe Fallstudie zur Kopfschmerzsymptomatik bei 200 Patienten mit arteriellem Hypertonus wurde 1953 im *Lancet* publiziert. Steward et al. fanden, dass bei Bluthochdruckpatienten, die sich ihrer Krankheit bewusst waren, 74% Kopfschmerzen angaben, wobei in der Gruppe, die nicht über ihren Hypertonus aufgeklärt worden waren, nur 16% über Kopfschmerzen klagten. So entstand in den 1950er Jahren die Meinung, dass die „angeblich“ hohe Prävalenz von Kopfschmerz bei Hypertonikern durch das Bewusstsein, an einem hohen Blutdruck zu leiden, bedingt ist [5]. In einer retrospektiven Analyse der Daten der „United States Health Examination Survey“ von 1960 bis 1962 bei 6672 Erwachsenen konnte allerdings

kein Unterschied in der Häufigkeit von Kopfschmerz von normotensiven und hypertensiven Erwachsenen festgestellt werden, wobei sich alle Patienten ihrer Diagnose bewusst waren [7].

Spätere Studien konnten zeigen, dass behandelte Hypertoniker seltener über Kopfschmerzen klagten. So fanden Bulpitt et al., dass 31% der Patienten mit unbehandeltem schwerem Bluthochdruck über Kopfschmerzen klagten, wobei die Prävalenz bei behandelten und bei Kontrollen ohne Hypertension mit jeweils 15% deutlich niedriger war [21]. Hier muss natürlich kritisch erwähnt werden, dass wie auch in anderen Studien, die eine niedrigere Häufigkeit von Kopfschmerzen bei Hypertonikern beschreiben, die Behandlung mit Antihypertensiva einen Störfaktor („confounder“) darstellt. Insbesondere β-Blocker sind ja migräneprophylaktisch wirksam und daher ist es auch nicht verwunderlich, wenn behandelte Hypertoniker insbesondere für „migränösen“ Kopfschmerz eine niedrigere Kopfschmerzprävalenz haben als normotone Kontrollen.

Waters veröffentlichte 1971 im *British Medical Journal* eine Untersuchung mit Stichproben aus der Normalbevölkerung und fand dort keine höhere Prävalenz von Kopfschmerzen allgemein oder Migräne im Speziellen bei der Gruppe mit hypertensiven Blutdruckwerten (diastolisch >115 mmHG). 1989 untersuchten Cooper et al. 11.710 Patienten mit milder essenzieller Hypertonie und stellten neben einer Korrelation zwischen Frequenz von Kopfschmerzen und systolischen als auch diastolischen Blutdruckwerten fest, dass insbesondere eine antihypertensive Therapie (insbesondere Kalziumkanalblocker) häufig mit Kopfschmerz assoziiert war. Eine genauere Zuordnung des Kopfschmerzsyndroms oder Erfassung durch validierte Fragebögen wurde allerdings in dieser wie in den meisten anderen Studien nicht durchgeführt [22].

Auch andere Studien konnten aufzeigen, dass Kopfschmerz eine häufige Nebenwirkung von antihypertensiver Medikation ist [23, 24, 25]. Demgegenüber fanden Hannson et al. in einer Post-hoc-Auswertung von 7 randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Studien eine deutliche Reduktion der Inzidenz von Kopfschmerzen (17% vs. 22%

Placebo) durch antihypertensive Medikation mit Irbesartan [26].

Insgesamt zeigt die Mehrzahl der aktuelleren Studien, dass keine Evidenz für eine Korrelation von Kopfschmerz und Bluthochdruck vorliegt. So konnte in einer ambulant durchgeführten 24-Stunden-Blutdrucküberwachung kein Unterschied zwischen den systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten von Frauen mit und ohne chronischen Kopfschmerz festgestellt werden [27]. Wiehe et al. fanden 2002 in einer prospektiven Studie mit 1174 Individuen repräsentativ für eine Population in Brasilien kein vermehrtes Auftreten von episodischem oder chronischem Spannungskopfschmerz bei Hypertonikern. Darüber hinaus stellten sie fest, dass Individuen mit normalem Blutdruck signifikant häufiger an Migräne litten als Individuen mit hochnormalen oder hypertensiven Blutdruckwerten [28]. Eine weitere große Querschnittstudie derselben Arbeitsgruppe zeigt auf, dass selbst bei moderater bis schwerer arterieller Hypertonie (>180–209/110mmHG) Kopfschmerzen nicht häufiger vorkommen [19].

Die bislang letzte große Studie zu diesem Thema war eine prospektive, norwegische Prävalenzstudie mit primärer Fragestellung nach der Assoziation von Bluthochdruck und Kopfschmerz [29]. Bei 22.685 Erwachsenen aus einer großen, unselektierten Population wurde das relative Risiko von Kopfschmerz (Migräne und nichtmigränoiser Kopfschmerz) über einen Zeitraum von 13 Jahren in Relation zu den initialen Blutdruckwerten untersucht. Entgegen dem Volksglauben konnten sie aufzeigen, dass erhöhter initialer Blutdruck (diastolisch und systolisch) mit einem reduzierten Risiko für nichtmigränoisen Kopfschmerz assoziiert war. Diese Risikoreduktion war unabhängig von antihypertensiver medikamentöser Therapie. Als mögliche Erklärung für dieses überraschende Ergebnis wurde die Theorie der „bluthochdruckassoziierten Hypalgesie“ angeführt. Dieses allerdings recht vage Konzept beruht auf Daten aus Tiermodellen und experimentellen humanen Studien und postuliert, dass eine Modulation der Nozizeption durch das Baroreflexsystem vorliegt, da eine inverse Korrelation zwischen Schmerzreizempfindlich-

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2010 · 81:963–972 DOI 10.1007/s00115-010-2996-6
© Springer-Verlag 2010

T. Liman · E. Siebert · M. Endres

Kopfschmerz und Bluthochdruck. Mythos und Evidenz

Zusammenfassung

Die Beziehung zwischen Kopfschmerz und Bluthochdruck wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Obwohl es nach aktueller Studienlage keine Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Kopfschmerz gibt, bleibt der Mythos „hypertensiver Kopfschmerz“ weit verbreitet.

Verschieden Gründe existieren, warum sich dieser Mythos so hartnäckig hält: Arterieller Hypertonus ist ein Epiphänomen von Schmerzen. Kopfschmerzen sind häufige Nebenwirkung von vielen antihypertensiven Medikamenten. Das klinische Syndrom der hypertensiven Enzephalopathie ist neben epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörung sowie fokalen neurologischen Ausfällen

auch durch Kopfschmerzen charakterisiert. In diesem Artikel soll ein Überblick über die bestehende Literatur sowie mögliche pathologische Zusammenhänge zwischen Bluthochdruck, internistischen Erkrankungen und Kopfschmerzen gegeben werden. Insbesondere auf hypertensive Enzephalopathien und das posteriore reversible Enzephalopathie-syndrom (PRES) mit akuter Endothelschädigung soll vertieft eingegangen werden.

Schlüsselwörter

Arterieller Hypertonus · Kopfschmerz · Posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom · Hypertensive Enzephalopathie

Headache and hypertension. Myth and evidence

Summary

The relationship between headache and hypertension has been debated for many years. Although most studies have shown that chronic hypertension and headache are not associated, the myth of a hypertensive headache still exists. There are several reasons why the „hypertension headache“ misperception persists: Hypertension is an epiphenomenon of pain. Headache is a common side effect of some antihypertensive drugs. Headache is the most common presenting symptom of hypertensive encephalopathy, followed by seizures, focal neurological deficits

and loss of consciousness. This review summarizes the existing literature and highlights the relationship between headache, hypertension and disease with a focus on hypertensive encephalopathy and posterior reversible encephalopathy syndrome with acute endothelial damage.

Keywords

Hypertension · Headache · Posterior reversible encephalopathy syndrome · Hypertensive encephalopathy

keit und Blutdruckwerten gefunden wurde. Diese Studie ist daher abschließend sehr relevant, da es sich um eine sehr große Querschnittstudie aus einer unselektierten Population handelt.

Zusammenfassend gibt es also nach aktueller Studienlage und nach Konsensentscheid der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) bei Patienten mit primärem moderatem Bluthochdruck (systolisch <180 mmHG) keine Korrelation zum Symptom Kopfschmerz. Hingegen zeigen aber sowohl Kopfschmerz als auch Bluthochdruck in allen, teilweise sehr heterogenen Studien eine sehr hohe Prävalenz in der Bevölkerung auf. Eine weitere Erklärung, warum sich der Mythos des „hypertensiven Kopfschmerzes“ in der Praxis so hartnäckig hält, ist der sogenannte „Berkson-Fehler“ [30]. Dieser besagt hier vereinfacht, dass Patienten mit Bluthochdruck und Kopfschmerz sich häufiger ins Krankenhaus oder in die Kopfschmerz- bzw. Bluthochdruckambulanz begeben als Patienten mit nur einem dieser beiden Symptome, was zu einer falschen Annahme der Korrelation zwischen beiden Erkrankungen führt.

Internistische Ursachen von arteriellem Hypertonus assoziiert mit Kopfschmerz

In den internationalen Kopfschmerzleitlinien der IHS [17] sind im Kapitel „Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Störung der Homöostase (10.3)“ unter sekundären Kopfschmerzkrankungen mögliche Ursachen für Kopfschmerz ausgelöst durch signifikante Veränderung im arteriellen Blutdruck genannt. Hierzu zählen insbesondere Phäochromozytom, maligner Bluthochdruck, Präeklampsie und Eklampsie sowie Kopfschmerz zurückzuführen auf einen akuten Blutdruckanstieg durch eine exogene Substanz (exogene Ursache). Der als typisch beschriebene Kopfschmerz bei diesen Erkrankungen ist biokzipital oder frontal, pochend und tritt zumeist morgens nach dem Aufwachen auf. Der diastolische Druck ist dabei gewöhnlich größer als 120 mmHG. Beim Phäochromozytom sind paroxysmale Kopfschmerzen eines der häufigsten Symptome und treten bei bis zu 80% aller Patienten auf. Die Kopfschmerzattacken

werden von typischen Begleitsymptomen wie Schwitzen, Tremor, Angst, Palpationen, Tachykardie und Blässe begleitet und dauern bei 70% der Patienten weniger als eine Stunde, insbesondere nach Normalisierung des Blutdrucks. Der Kopfschmerz tritt zeitgleich mit einem plötzlichen Blutdruckanstieg auf und ist häufig verbunden mit einem Gefühl des bevorstehenden Todes. Paroxysmen können spontan auftreten, aber auch durch z. B. Sport, spezifische Medikamente, emotionalen Stress getriggert werden. Die Diagnose wird zumeist MRT oder CT-bildgebend sowie über Katecholamine und deren Abbauprodukt im 24-Stunden-Sammelurin gestellt.

Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH) und Präeklampsie gehören zu den häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen in der Gravidität. Bei der Präeklampsie entwickelt sich der Kopfschmerz ebenfalls in den Perioden der Blutdruckerhöhung und bessert sich zumeist über Tage, wenn der arterielle Hypertonus medikamentös effektiv behandelt wird. Die Präeklampsie tritt bei 2–8% der Schwangerschaft auf; die Eklampsie tritt in Europa bei 2–3 pro 10.000 Geburten relativ selten auf [31]. Typisch ist ein bilateraler Kopfschmerz mit pulsierendem Charakter und Verstärkung durch körperliche Aktivität. Kriterien für Präeklampsie sind Proteinurie, arterieller Hypertonus größer 140/90 mmHG oder Anstieg über 30 mmHG systolisch zum initialen Wert und Onset in der Schwangerschaft oder im Wochenbett (bis zu 4 Wochen postpartal). Im Rahmen dieser Multisystemerkrankung können auch Hämolyse, Thrombozytopenie und Störungen der Leberfunktion auftreten (HELLP-Syndrom). Die gefährlichste Komplikation ist aber die Eklampsie, die durch das Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen definiert ist.

Weiterhin können paroxysmale Kopfschmerzen auftreten, wenn es aufgrund von exogenen Substanzen zu einem plötzlichen massiven Blutdruckanstieg kommt. Hier sind insbesondere sympathomimetische Drogen wie Kokain, Amphetamine und Ecstasy zu nennen [32]. Allerdings können paroxysmale Blutdruckentgleisungen mit konsekutiven Kopfschmerzen auch durch die kombi-

nierte Einnahme von Monoaminoxidasehemmern und tyraminreichen Lebensmitteln wie Käse, Hühnerleber oder Rotwein ausgelöst werden [33], abgesehen natürlich von der Triggerung von Migränekopfschmerz [34].

Hypertensive Enzephalopathie

Die hypertensive Enzephalopathie (HTE) ist charakterisiert durch ein Syndrom aus Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen und fokalneurologischen Defiziten in Assoziation mit einer hypertensiven Krise. Nach aktuellen Leitlinien der IHS müssen neben anhaltenden RR-Erhöhungen auf >160/100 mmHG wenigstens zwei der folgenden Symptome Vorhanden sein:

- epileptische Anfälle,
- Sehstörungen einschließlich kortikaler Blindheit,
- qualitative oder quantitative Bewusstseinsstörungen.

Der Begriff HTE wurde 1928 von Oppenheimer und Fishberg geprägt, die zum ersten Mal das oben geschilderte Syndrom in Zusammenhang mit maligner Hypertonie beschrieben haben [35].

Nach Schwartz et al. kann man die HTE und das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom (PRES) unter dem Überbegriff Hyperperfusionsenzephalopathie zusammenfassen [36]. Im Gegensatz zum PRES ist ein maligner Hypertonus essenziell für die Genese einer HTE [37, 38].

Pathophysiologisch geht man davon aus, dass ein abrupter Anstieg des Blutdrucks, der die normale Autoregulationsfähigkeit des Gehirns übersteigt, zu einer akuten endothelialen Dysfunktion mit konsekutiver Schädigung der Blut-Hirnschranke führt [39]. Durch Autoregulationsprozesse wird der zerebrovaskuläre Widerstand normalerweise in einem Bereich von ca. 60–160 mmHG (mittlerer Blutdruck) an Blutdruckschwankungen angepasst, um

- a) einen konstanten zerebralen Blutfluss (ca. 55 ml/min/100 g) zu gewährleisten und
- b) zu verhindern, dass der Druckanstieg an die anfälligeren kleinen distalen Arteriolen und Kapillaren weitergeben wird [36, 40].

Bricht die Autoregulation zusammen, werden die „tight junctions“ zwischen den Kapillarendothelzellen, die primär die Bluthirnschranke konstituieren, in ihrer Integrität gestört und es kommt zu einer „hydrostatischen“ Transsudation von intravasaler Flüssigkeit ins Interstitium mit z. T. petechialen Einblutungen. Das so entstehende vasogene Hirnödem ist morphologisch die Ursache des klinischen Bildes der HTE. Byrom et al. konnten dieses Phänomen bereits 1954 in Versuchen mit Ratten aufzeigen [41]. Die HTE ist bei rascher und suffizienter Gabe von antihypertensiven Medikation gut behandelbar und irreversible strukturelle Schäden bleiben nur, wenn das zerebrale Ödem über längere Zeit besteht. Eine HTE kann bereits ab 160/100 mmHG auftreten; bei vorbestehender Hypertonie kommt es aufgrund von Adaptationsvorgängen erst bei höheren RR-Werten (>200 mmHG sys-

tolisch) zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke. Prinzipiell kann solch ein hypertensiv bedingtes, zerebrales Hyperperfusionsödem in jedem Stromgebiet auftreten. In den meisten Fällen liegen die Veränderung bzw. das vasogene Ödem vorzugsweise im vom posterioren Stromgebiet versorgten Parenchym, also dem parietotemporookzipitalen Marklager, da hier aufgrund geringerer perivaskulärer sympathischer Innervation die Autoregulationskapazität eingeschränkt ist [42]. Autonome Kontrolle und insbesondere sympathische Innervation scheinen für die dynamische zerebrale Autoregulation und Justierung der Autoregulationsgrenzen essenziell [43, 44].

Das vasogene Ödem kann auch den Kortex und Areale außerhalb des parietookzipitalen Marklagers betreffen, weswegen der Begriff „posteriore Leukenzephalopathie“ eher unglücklich gewählt

ist. In schwereren Fällen kann es zusätzlich zu Hirnstamm und Kleinhirnbeteiligung kommen [45, 46].

Während chronisch hypertensive zerebrale Veränderungen charakterisiert sind durch mikroangiopathisch-leukenzephalopathische Läsionen, lakunäre Schlaganfälle und Mikroblutungen in von perforierenden Arterien versorgten Arealen, kommt es bei der akuten HTE, respektive PRES-MRT-bildgebend zu den typischen Veränderungen eines vasogenen Ödems. So stellen sich in den T₂-und FLAIR-gewichteten Sequenzen deutliche subkortikale und zumeist okzipital betonte Signalanhebungen dar. Die aus der Diffusionsbildgebung berechneten ADC-Maps („apparent diffusion coefficient“) zeigen korrespondierend eine Signalanhebung (vermehrte Diffusion) in den betroffenen Arealen, während in den diffusionsgewichteten Aufnahmen aufgrund des T₂-

Hier steht eine Anzeige.

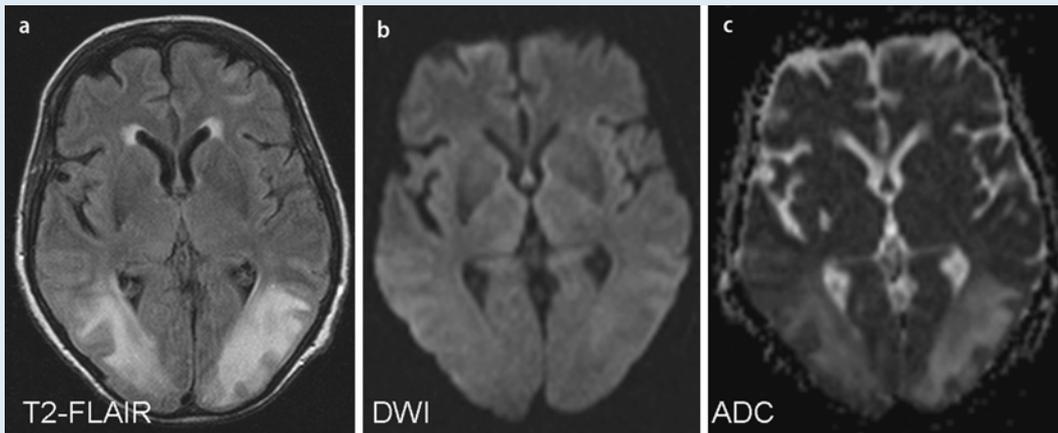


Abb. 1 ▲ Typischer MRT-Befund eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms bei einem akut symptomatischen Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, Niereninsuffizienz und Hypertonus zum Zeitpunkt der Untersuchung. **a** Das T2-FLAIR-gewichtete Bild zeigt eine ausgedehnte, vornehmlich subkortikale Signalsteigerung beidseits okzipital. **b** In der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) stellen sich diese Veränderungen weitestgehend isointens dar. **c** Als Ausdruck des vasogenen Ödemcharakters ist der „apparent diffusion coefficient“ (ADC) korrespondierend erhöht, d. h. die Diffusion in diesen Arealen ist erleichtert

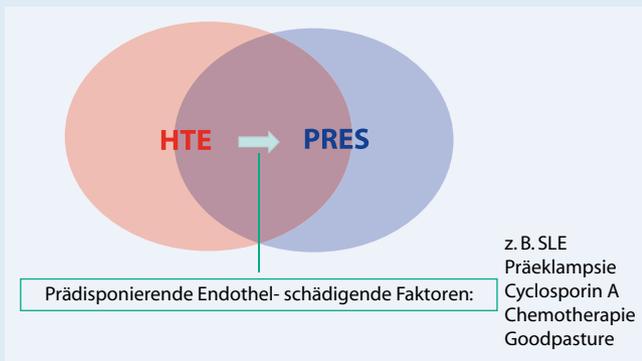


Abb. 2 ◀ Im Gegensatz zur hypertensiven Enzephalopathie (HTE) kann es beim posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) mit zusätzlich endothelschädigenden Faktoren auch ohne Vorliegen eines arteriellen Hypertonus zu einem Hirnödem kommen. SLE systemischer Lupus erythematoses

Durchscheineffekts (starke T₂-Signalverlängerung des vasogenen Ödems) sowohl eine Signalminderung, Isointensität oder Signalanhebung vorliegen kann.

Bei zytotoxischem Hirnödem (klassisches Beispiel: akuter ischämischer Hirninfarkt) würden sich korrespondierend zu den Signalanhebungen in der Diffusionswichtung eine Signalabsenkung in den ADC-Maps (verminderte Diffusion) darstellen [47, 48]. Limitierungen bestehen beim PRES jedoch beim gleichzeitigen Nachweis von zytotoxischen Ödemanteilen im vasogenen Ödembezirk, da in dieser Konstellation sowohl die ADC-anhebenden als auch -reduzierenden Faktoren gleichzeitig im selben Voxel vorliegen und sich herausmitteln können. In diesem Fall kann bereits ein für physiologisches Parenchym normaler ADC auf ein zytotoxisches Geschehen in einem vasogenen Ödembezirk hinweisen. Dieses Phänomen wird als sog. ADC-Pseudo-

normalisation bezeichnet und ist im Falle des PRES auch von prognostischer Relevanz, da es auf ein irreversibles, zytotoxisches Ödem hinweist [47, 48].

Auch bei Patienten mit schwerer Karotisstenose wurde vereinzelt ein Hyperperfusionssyndrom der ipsilateralen Hemisphäre nach Thrombendarteriektomie (TEA) beschrieben, welches bildmorphologisch und syndromatologisch einer HTE ähnelt. Erstes postoperatives Symptom war zumeist ein ipsilateraler, pochender Kopfschmerz gefolgt von fokalneurologischen Ausfällen [36, 49]. Oftmals lag bei diesen Patienten ein unvollständiger Circulus Willisii mit Isolation des Versorgungsgebiets der operierten hochgradigen Karotisstenose vom Rest des zerebrovaskulären Systems vor, sodass ein territorialer Zusammenbruch der Autoregulation mit Hyperperfusionsoedem erklärt werden konnte.

Posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom

Seit der Erstbeschreibung von Hinchey et al. 1996 anlässlich einer Serie von 15 Fällen wird PRES als eigenes Krankheitsbild definiert. Die meisten Autoren sehen es jedoch als Variante oder Sonderform der hypertensiven Enzephalopathie an, da trotz z. T. unterschiedlicher Grunderkrankungen und auslösenden Faktoren die gleiche Endstrecke pathophysiologischer Prozesse mit akuter endothelialer Dysfunktion, Zusammenbruch der Autoregulation und Ausbildung eines vasogenen Hirnödems abläuft [50]. Das klinische Syndrom manifestiert sich durch heftige holozepale Kopfschmerzen, fokalneurologische Defizite (Sehstörung, Paresen, delirantes Syndrom), epileptische Anfälle und quantitative Bewusstseinstörungen. Sehstörung und kognitive Störungen sind bei der parietook-

zipitaler Betonung fast immer vorhanden. Die Patienten klagen am häufigsten über Verschwommensehen, Doppelbilder, Gesichtsfelddefekte, transiente kortikale Blindheit, Anosognosie bezüglich der kortikalen Blindheit (Anton-Syndrom), Hemianopsie und visuellen Neglekt. Sowohl Anton-Syndrom als auch ein visuelles Neglektsyndrom werden per definitionem vom Patienten nicht bemerkt und daher nicht „beklagt“.

Zahlreiche Ursachen und auslösende Faktoren des radiologisch und klinisch dann einheitlich ablaufenden Syndroms sind beschrieben. So kann PRES als Folge von diversen Krankheiten wie chronische Niereninsuffizienz, Glomerulonephritis, Sichelzellanämie, akute intermittierende Porphyrrie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und hämolytisch-urämisches Syndrom auftreten, aber auch durch immunsuppressive oder zytotoxische bzw. antineoplastische Medikamente ausgelöst werden (■ **Tab. 1**, ■ **Abb. 1**). Darüber hinaus sind einzelne Fälle von PRES auch bei Elektrolytstörungen, Infektion, Sepsis oder Schock oder als Komplikation nach Operationen oder Transplantation beschrieben [51]. In den überwiegenden Fällen ist aber zumeist die arterielle Hypertonie der letztendlich auslösende Faktor bzw. eine Kombination aus mehreren Ursachen wie z. B. Glomerulonephritis plus Immunsuppressiva plus arterieller Hypertonus. Im Gegensatz zur HTE ist eine moderat bis schwere arterielle Hypertonie aber nur in 75% der Fälle vorhanden.

Bei den meisten auslösenden Substanzen und Krankheiten kann eine Prädisposition für die Entwicklung eines PRES über eine direkte Endothelschädigung erklärt werden (■ **Abb. 2**). So kommt es beispielsweise bei der Eklampsie durch zytotoxische, trophoblastische Faktoren aus dem fetalen Plazentaanteil zu einer akuten endothelialen Dysfunktion [52]. Medikamente wie Cisplatin und Bleomycin können ebenfalls direkt zytotoxisch auf das Endothel wirken [53]. Auch von Immunsuppressiva wie Ciclosporin ist bekannt, dass sie die Blut-Hirn-Schranke über direkte toxische Wirkung auf Endothelzellen schädigen können [54]. Beim SLE wird ebenfalls eine Endothelfunktionsstörung angenommen. Hier könnten Antiphospholipidan-

tikörper eine ursächliche Rolle spielen, da beim primären Antiphospholipidsyndrom eine Erhöhung von Serummarkern der endothelialen Aktivierung (von-Willebrand-Faktor) und Zeichen der endothelialen Dysfunktion durch verminderte flussvermittelte Dilatation nachgewiesen werden konnten [55].

Die Mechanismen der Wirkung von den meisten immunsuppressiven und zytotoxischen Medikamenten als Auslöser für PRES sind allerdings nicht ausreichend untersucht. Bei Erkrankungen wie der chronischen Niereninsuffizienz spielt neben Elektrolytverschiebungen mit Hyponatriämie oder Hyperkalziämie und Störungen im Wasserhaushalt mit Flüssigkeitsretention auch eine Ansammlung toxischer Stoffwechselmetaboliten eine Rolle. Systemische Toxizität kann über eine endotheliale Schädigung und vermehrte Ausschüttung von z. B. Endothelin auch zu Vasokonstriktion und Vasospasmen führen. So konnten in Studien mit Gefäßdarstellung (Magnetresonanztomographie, digitale Subtraktionsangiographie) bei PRES häufig Zeichen für eine Vaskulopathie (Vasokonstriktion und Vasodilatation) mit moderaten bis schweren Gefäßunregelmäßigkeiten gefunden werden [39, 56, 57].

In einer epidemiologischen Studie zu hypertensiven Notfällen fanden Zamplagione et al., dass eine Schädigung des Gehirns mit hypertensiver Leukenzephalopathie 16% aller Endorganschädigung bei akuten hypertensiven Krisen ausmacht [58]. Wie der Name suggeriert, sind die Symptome und neuroradiologischen Veränderungen aber in den meisten Fällen innerhalb von Tagen reversibel, wenn der Blutdruck schnell unter Kontrolle gebracht wird bzw. der auslösende Faktor beseitigt ist. Hinchey et al. beschrieben in ihrer Fallserie eine komplette Remission nach 2 Wochen und 64% nach 7 Tagen [50]. Unbehandelt besteht allerdings eine sehr hohe Letalität.

In der Behandlung ist die frühzeitige Diagnosesicherung am besten mittels Magnetresonanztomographie samt diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI) und ADC-Maps zur Differenzierung eines vasogenen und zytotoxischen Hirnödems sowie die rasche Identifizierung des möglichen auslösenden Faktors oder Grunderkrankung essenziell. Je nach Ursache sollte

eine zügige antihypertensive Therapie mit Einstellung auf hochnormal Blutdruckwerten und/oder Absetzen oder Umstellen der auslösenden Substanzen (Immunsuppressiva, Zytostatika) erfolgen. Eine Blutdrucksenkung sollte innerhalb der ersten Stunden zunächst nicht mehr als 25% des Ausgangswertes betragen, da unter Umständen eine zu starke Blutdruckabsenkung in der Initialphase zur Verschlechterung der zerebralen Blutversorgung führen kann. Eine orale antihypertensive Medikation sollte aufgrund schlechter Steuerbarkeit in der Akutphase nicht eingesetzt werden. Medikamente der 1. Wahl sind insbesondere intravenös applizierbare Substanzen wie Urapidil, Hydralazin, Nimodipin, Nitroglycerin oder Clonidin. ACE (angiotensinkonvertierendes Enzym) -Inhibitoren sollten insbesondere bei Schwangeren nicht eingesetzt werden. Nitroglycerin ist aufgrund möglicher vasodilatativer Nebenwirkungen kein Medikament der 1. Wahl. Nimodipin kommt insbesondere als intravenöse Therapie bei MR-angiographisch oder neurosonologisch nachgewiesenen Vasospasmen wie beschrieben in Frage [59]. Zur antiödematösen Therapie mit Glukokortikoiden gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz und sie werden sogar als PRES-auslösende Faktoren diskutiert [60]. Bei Elektrolytstörungen sollte ein rascher Ausgleich angestrebt (cave: pontine Myelinolyse!), bei Eklampsie sollte eine zeitnahe Entbindung angestrebt werden. Insgesamt ist die Prognose mit über 90% restitutio ad integrum bei adäquater und zügiger Therapie recht gut [61].

Fazit für die Praxis

Im Konsens mit den Leitlinien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft gibt es mittlerweile ausreichend Evidenz durch große Querschnittstudien, dass Kopfschmerzen bei chronischer arterieller Hypertonie nicht häufiger vorkommen und der sogenannte „hypertensive Kopfschmerz“ wohl eher ein Mythos ist, obwohl schon aufgrund der Häufigkeit beider Erkrankungen Kopfschmerz und Bluthochdruck häufig zusammen vorkommen.

Davon abzugrenzen sind paroxysmale hypertensive Entgleisungen zumeist als Fol-

ge von eigenständigen Erkrankungen wie z. B. das Vorliegen eines Phäochromozytoms, die Störung von Barorezeptorreflexen nach einer Karotisendarterektomie oder die Einnahme exogener Substanzen (Kokain, Sympathomimetika), die nach IHS Klassifikation Kopfschmerzen verursachen können.

Darüber hinaus existieren weitere Gründe, warum sich der Mythos des „hypertensiven Kopfschmerzes“ so hartnäckig hält.

1. In der Notfallsituation sind Kopfschmerzen oft Ursache einer Blutdruckentgleisung, da Bluthochdruck ein Epiphänomen von Schmerz ist, wie z. B. eine reaktive arterielle Hypertonie im Rahmen einer akuten Subarachnoidalblutung.
2. Kopfschmerzen sind häufige Nebenwirkungen vieler antihypertensiver Medikamente, insbesondere von Kalziumkanalblockern (z. B. Nifedipin).
3. Kopfschmerzen sind Symptom der hypertensiven Enzephalopathie (HTE) und des posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES). Hier treten zumeist im Rahmen von interistischen Erkrankungen mit sekundärem arteriellem Hypertonus wie z. B. beim Phäochromozytom und insbesondere bei hypertensiven Krisen Kopfschmerzen als Leitsymptom der Blutdruckentgleisung auf und gehen mit einer strukturellen Hirnschädigung einher. Wenn also zusätzlich zur Blutdruckentgleisung und einem diffus pulsierenden und durch Aktivität verstärkten Kopfschmerz noch fokalneurologische Symptome wie Gesichtsfeldausfälle, epileptische Anfälle oder Bewusstseinstörungen hinzukommen, muss man insbesondere nach Ausschluss von akuten entzündlichen (Meningitis, Enzephalitis) oder vaskulären Erkrankungen (ischämischer Schlaganfall, Sinusvenenthrombose, Hirnblutung) immer auch an eine HTE oder bei multifaktorieller Genese an ein PRES denken. Zeitnah sollte eine MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen und ADC-Maps durchgeführt werden, in denen vornehmlich ein vasogenes Hirnödem in der weißen Substanz der Parietookzipitalregion zur Darstellung kommt. Pathophysiologisch geht man derzeit

von einem Hyperperfusionssyndrom mit Zusammenbruch der zerebralen Autoregulation, Störungen der Blut-Hirn-Schranke und erhöhter endothelialer Permeabilität aus. Bei zügiger und adäquater Therapie sind die klinischen Symptome und neuroradiologischen Befunde aber in den meisten Fällen gut rückläufig. Hierzu zählt insbesondere die rasche intravenöse Einstellung des Blutdrucks auf hochnormale Werte, Behandlung der epileptischen Anfälle, Korrektur von Elektrolyt- und Gerinnungsstörung und gegebenenfalls das Absetzen, Umstellen oder Reduzieren des auslösenden Medikaments (Immunsuppressivum, Chemotherapeutikum). Eine intensivmedizinische Überwachung mit der Möglichkeit des arteriellen Blutdruckmanagements, kardiopulmonalem Monitoring und gegebenenfalls maschineller Beatmung ist in jedem Fall indiziert.

Korrespondenzadresse

Dr. T. Liman



Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
thomas.liman@charite.de

Danksagungen. Die Autoren werden durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum „Centrum für Schlaganfallforschung Berlin“) unterstützt.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chatellier G et al (1982) Symptom prevalence in hypertensive patients. *Eur Heart J* 3[Suppl C]:45–52
2. Di Tullio M et al (1988) Prevalence of symptoms generally attributed to hypertension or its treatment: study on blood pressure in elderly outpatients (SPAA). *J Hypertens [Suppl 6]*(1):87–90
3. Featherstone HJ (1985) Medical diagnoses and problems in individuals with recurrent idiopathic headaches. *Headache* 25(3):136–140
4. Moser M, Wish H, Friedman AP (1962) Headache and hypertension. *JAMA* 180:301–306
5. Stewart IM (1953) Headache and hypertension. *Lancet* 1(6774):1261–1266
6. Waters WE (1971) Headache and blood pressure in the community. *Br Med J* 1(5741):142–143

7. Weiss NS (1972) Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The united states health examination survey of adults. *N Engl J Med* 287(13):631–633
8. Schele R, Ahlborg B, Ekblom K (1978) Physical characteristics and allergic history in young men with migraine and other headaches. *Headache* 18(2):80–86
9. Kottke TE et al (1979) The relationship of symptoms and blood pressure in a population sample. *Int J Epidemiol* 8(4):355–359
10. Paulin JM et al (1985) The prevalence of headache in a small New Zealand town. *Headache* 25(3):147–151
11. Chen TC et al (1987) Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed associations. *Arch Neurol* 44(10):1024–1028
12. Rasmussen BK, Olesen J (1992) Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 42(6):1225–1231
13. Ho KH, Benjamin KC (2001) Perceived headache associations in Singapore: results of a randomized national survey. *Headache* 41(2):164–170
14. Gus M et al (2001) Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 161(2):252–255
15. Kruszezowski P et al (2000) Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation. *J Hypertens* 18(4):437–444
16. IHS (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache classification committee of the international headache society. *Cephalalgia* 8[Suppl 7]:1–96
17. IHS (2004) The international classification of headache disorders: 2nd edn. *Cephalalgia* 24[Suppl 1]:9–160
18. JNC (1997) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 157(21):2413–2446
19. Fuchs FD et al (2003) Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens* 17(11):787–790
20. Janeway T (1913) A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 12:755–798
21. Bulpitt CJ, Dollery CT, Carne S (1976) Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart J* 38(2):121–128
22. Cooper WD et al (1989) Headache and blood pressure: evidence of a close relationship. *J Hum Hypertens* 3(1):41–44
23. Brater DC (1996) Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension. *Drug Saf* 14(2):104–120
24. Brogden RN, Wiseman LR (1998) Moexipril. A review of its use in the management of essential hypertension. *Drugs* 55(6):845–860
25. Lee CR, Bryson HM (1994) Lacidipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of hypertension. *Drugs* 48(2):274–296
26. Hansson L et al (2000) Headache in mild-to-moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. *Arch Intern Med* 160(11):1654–1658
27. Bensenor IJ et al (2002) Blood pressure behaviour in chronic daily headache. *Cephalalgia* 22(3):190–194

Hier steht eine Anzeige.



28. Wiehe M et al (2002) Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens* 20(7):1303–1306
29. Hagen K et al (2002) Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(4):463–466
30. Pietrini U, De Luca M, De Santis G (2005) Hypertension in headache patients? A clinical study. *Acta Neurol Scand* 112(4):259–264
31. Duley L (2009) The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 33(3):130–137
32. Vaughan CJ, Delanty N (2000) Hypertensive emergencies. *Lancet* 356(9227):411–417
33. Blackwell B, Mabbitt LA (1965) Tyramine in cheese related to hypertensive crises after monoamine-oxidase inhibition. *Lancet* 1(7392):938–940
34. Littlewood JT et al (1988) Red wine as a cause of migraine. *Lancet* 1(8585):558–559
35. Oppenheimer BS, Fishberg AM (1928) Hypertensive encephalopathy. *Arch Intern Med* 41(2):264–278
36. Schwartz RB (2002) Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 8(1):22–34
37. Mirza A (2006) Posterior reversible encephalopathy syndrome: a variant of hypertensive encephalopathy. *J Clin Neurosci* 13(5):590–595
38. Pavlakis SG, Frank Y, Chusid R (1999) Hypertensive encephalopathy, reversible occipitoparietal encephalopathy, or reversible posterior leukoencephalopathy: three names for an old syndrome. *J Child Neurol* 14(5):277–281
39. Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 29(6):1043–1049
40. Aaslid R (2006) Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci* 21:216–228
41. Byrom FB (1954) The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension; experimental evidence from the hypertensive rat. *Lancet* 267(6831):201–211
42. Sheth RD et al (1996) Parietal occipital edema in hypertensive encephalopathy: a pathogenic mechanism. *Eur Neurol* 36(1):25–28
43. Edvinsson L, Hardebo JE, Owman C (1978) Influence of the cerebrovascular sympathetic innervation on regional flow, autoregulation, and blood-brain barrier function. *Ciba Found Symp* 197(56):69–95
44. Zhang R et al (2002) Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation* 106(14):1814–1820
45. Kumai Y et al (2002) Hypertensive encephalopathy extending into the whole brainstem and deep structures. *Hypertens Res* 25(5):797–800
46. Casey SO et al (2000) Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(7):1199–1206
47. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG (2002) Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 23(6):1038–1048
48. Schwartz RB et al (1998) Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(5):859–862
49. Ille O et al (1995) Hypertensive encephalopathy after bilateral carotid endarterectomy. *Stroke* 26(3):488–491
50. Hinchey J et al (1996) A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334(8):494–500
51. Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 29(6):1036–1042
52. Savidou MD et al (2003) Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 361(9368):1511–1517
53. Nuver J et al (2010) Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. *Oncol Rep* 23(1):247–253
54. Benigni A et al (1992) The acute effect of FK506 and cyclosporine on endothelial cell function and renal vascular resistance. *Transplantation* 54(5):775–780
55. Der H et al (2007) Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 16(7):497–503
56. Bartynski WS, Boardman JF (2008) Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 29(3):447–455
57. Ducros A et al (2007) The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 130(12):3091–3101
58. Zampaglione B et al (1996) Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 27(1):144–147

59. Henderson RD et al (2003) Posterior leukoencephalopathy following intrathecal chemotherapy with MRA-documented vasospasm. *Neurology* 60(2):326–328
60. McKinney AM et al (2007) Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 189(4):904–912
61. Lee VH et al (2008) Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 65(2):205–210
62. Idilman R et al (1998) Immunosuppressive drug-induced leukoencephalopathy in patients with liver transplant. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10(5):433–436
63. Ikeda M et al (2001) Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 37(4):E30
64. Kim BS et al (2001) Posterior leukoencephalopathy syndrome during steroid therapy in a down syndrome patient with nephrotic syndrome. *Nephron* 87(3):289–290
65. Kawano H et al (2002) [Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in two patients with microscopic polyarteritis nodosa]. *Rinsho Shinkeigaku* 42(10):949–953
66. Utsumi K et al (2003) Acute posterior leukoencephalopathy in a patient with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 7(1):63–66
67. Ohta T et al (2004) Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 19(4):442–444
68. Irvin W et al (2007) Dexamethasone-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Clin Oncol* 25(17):2484–2486
69. Lewis M, Maddison P (2000) Intravenous immunoglobulin causing reversible posterior leukoencephalopathy syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69(5):704
70. Tajima Y et al (1999) Two similar cases of encephalopathy, possibly a reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: serial findings of magnetic resonance imaging, SPECT and angiography. *Intern Med* 38(1):54–58
71. Kamar N et al (2001) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in hepatitis C virus-positive long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37(4): E29
72. Nagel S et al (2007) Linezolid-induced posterior reversible leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 64(5):746–748
73. Giner V et al (2002) Reversible posterior leukoencephalopathy secondary to indinavir-induced hypertensive crisis: a case report. *Am J Hypertens* 15(5):465–467
74. Sueblinvong T et al (2002) Posterior leukoencephalopathy following cisplatin, bleomycin and vinblastine therapy for germ cell tumor of the ovary. *J Obstet Gynaecol Res* 28(2):99–103
75. Dzudie A et al (2009) Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome after heart transplantation: should we withdraw or reduce cyclosporine?: case reports. *Transplant Proc* 41(2):716–720
76. Nishigaki Y et al (1999) [Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient receiving cyclosporin therapy]. *Rinsho Shinkeigaku* 39(2–3):360–363
77. Paul F et al (2006) [Relapsing reversible posterior leukoencephalopathy after chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil]. *Nervenarzt* 77(6):706–710
78. Grimbert P et al (1999) Tacrolimus (FK506)-induced severe and late encephalopathy in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 14(10):2489–2491
79. Nakazato T et al (2003) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with tacrolimus therapy. *Intern Med* 42(7):624–625
80. Legriel S et al (2008) Lysergic acid amide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome with status epilepticus. *Neurocrit Care* 9(2):247–252
81. Rodriguez Gomez E et al (2001) [Reversible posterior leukoencephalopathy, severe hypertension, and cocaine abuse]. *Nefrologia* 21(3):305–308
82. Honkaniemi J et al (2000) Reversible posterior leukoencephalopathy after combination chemotherapy. *Neuroradiology* 42(12):895–899
83. Ito Y et al (1998) Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR* 19(3):415–417
84. Bodkin CL, Eidelman BH (2007) Sirolimus-induced posterior reversible encephalopathy. *Neurology* 68(23):2039–2040



Die Highlights des 14. Vertigo-Seminars

- Interview mit Professor Michael Strupp
- News über Schwindel, Gleichgewichts- und Okulomotorikstörungen

Jetzt kostenlos anhören unter

www.SpringerMedizin.de/podcasts