

Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: update Part II

A.D. Rieg¹ · M. Coburn¹ · G. Schälte¹ · R. Rossaint¹ · G.A. Schubert² ·
G. Marx³ · H. Schulze-Steinen³

► **Zitierweise:** Rieg AD, Coburn M, Schälte G, Rossaint R, Schubert GA, Marx G, Schulze-Steinen H: Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update – Teil II. Anästh Intensivmed 2017;58:549-554. DOI: 10.19224/ai2017.549

- 1 Klinik für Anästhesiologie,
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Rossaint)
 - 2 Klinik für Neurochirurgie,
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Clusmann)
 - 3 Klinik für Operative Intensivmedizin
und Intermediate Care,
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Marx)
- Universitätsklinikum der RWTH Aachen

Zusammenfassung

Die akute Subarachnoidalblutung (SAB) stellt ein vielschichtiges Krankheitsbild dar. Neben der Erstblutung und einer möglichen weiteren zerebralen Schädigung durch die verzögerte zerebrale Ischämie beeinflussen SAB-spezifische Komplikationen, wie der persistierende Hydrozephalus, EVD-assoziierte Infektionen, epileptische Episoden, Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts, das neurogene Lungenödem oder die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, entscheidend die Morbidität und Letalität dieses Krankheitsbildes. Im zweiten Teil dieser Übersicht werden die Diagnostik und Therapie dieser intensivmedizinisch relevanten Komplikationen vorgestellt und diskutiert.

Summary

Acute subarachnoid haemorrhage (SAH) presents with a complex clinical pattern. Apart from the initial SAH and a possible further damage due to delayed cerebral ischaemia, SAH often presents with specific complications significantly influencing the morbidity and mortality of SAH. Within this context, persistent hydrocephalus, epilepsy, fever, challenging EVD-associated infectious diseases, disturbed electrolyte or water metabolism, neurogenic lung oedema and takotsubo-cardiomyopathy play a particular role. Part II of this review targets the SAH-associated specific complications, their diagnosis and therapeutic considerations.

* **Teil I:** Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update (Anästh Intensivmed 2017;58:481-494)

Schlüsselwörter

Subarachnoidalblutung (SAB) – SAB-spezifische Komplikationen

Keywords

Subarachnoid Haemorrhage (SAH) – SAH-associated Complications

Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung: Update*

Teil II

Einleitung

Die intensivmedizinische Therapie der SAB stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Neben der verzögerten zerebralen Ischämie (delayed cerebral ischemia (DCI)) wird dieses Krankheitsbild durch SAB-assoziierte Komplikationen bestimmt. Dazu zählen Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts, die meist auf einer inadäquaten ADH-Sekretion basieren, sowie der persistierende Hydrozephalus. Häufig entwickeln sich zudem SAB-assoziierte Epilepsien, ein neurogenes Lungenödem oder die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. Neben der Entität DCI tragen die SAB-spezifischen Komplikationen entscheidend zum Outcome der Patienten mit SAB bei. Teil II dieses Reviews behandelt die Differentialdiagnostik und die Therapie der SAB-assoziierten Komplikationen.

SAB-assoziierte Komplikationen

Hydrozephalus

Bei der SAB kann es – bedingt durch subarachnoidale Blutauflagerungen und/oder intraventrikuläre Blutreste – zu Störungen der Liquorzirkulation kommen, die zur Entwicklung eines Hydrozephalus internus (occlusus) oder externus (aresorptivus) führen. Dies betrifft ca. 30% der Patienten mit SAB [11,12]. Ist dies der Fall, so besteht die Gefahr eines Liquoraufstaus und damit verbunden die Gefahr eines erhöhten ICP. Um dies zu verhindern, muss der Liquor passager

mittels einer externen Ventrikeldrainage (EVD) oder einer lumbalen Drainage [12] abgeleitet werden.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist die Liquorzirkulationsstörung meist rückläufig, und die EVD kann entfernt werden. Hierzu wird die EVD abgeklemmt und bei ausbleibender Verschlechterung des neurologischen Status nach 24-48 h gezogen. Zur adäquaten Beurteilung der Vigilanz und des Bewusstseinszustandes der Patienten sollten während des Abklemmvorgangs der EVD jegliche Sedierung oder Narkose vermieden werden. Denn trübt der Patient ein, so signalisiert dies ggf. einen Liquoraufstau, und die EVD muss umgehend geöffnet werden. Bestehen Zweifel bzgl. eines Liquoraufstaus, so ist die Durchführung eines cCT zur Kontrolle der inneren und äußeren Liquorräume indiziert, wie dies auch bei bewusstlosen Patienten der Fall ist [13]. Bei fortbestehender Störung des Liquorabflusses ist das Entfernen der EVD aufgrund des drohenden Liquoraufstaus kontraindiziert. Dies kommt bei ca. 30% der SAB-Patienten mit Hydrocephalus vor [11,14]. In diesen Fällen muss die Anlage eines ventrikulo-peritonealen (VP) oder ventrikulo-atrialen (VA) Shunts durchgeführt werden. Prädisponierend für die Genese eines chronischen Hydrocephalus sind folgende Faktoren: 1) Alter >60 Jahre, 2) SAB: Hunt & Hess III-IV, 3) SAB mit Rezidivblutung, 4) intraventrikuläre Blutreste und 5) eine SAB aus einem Aneurysma der hinteren Zirkulation oder aus der A. communicans anterior [15]. Vor Anlage eines VP-/VA-Shunts muss mittels laborchemischer und mikrobiologischer Untersuchung von Liquor und Blut ausgeschlossen werden, dass der Patient an einer EVD-assoziierten Ventrikulitis oder Meningitis leidet, die sich in ca. 4-25% der Fälle entwickelt [16-19].

Laut Studienlage spielen hier Koagulase-negative Staphylokokken und allen voran *Staphylococcus epidermidis* [17-19] eine dominante Rolle, während in einer italienischen Studie grampositive und gramnegative Erreger gleichmäßig verteilt waren [20] und in einer arabischen Studie gramnegative Erreger dominierten [16].

Epileptische Episoden

Die Inzidenz epileptischer Anfälle im Rahmen der SAB variiert je nach Studie zwischen 8-25% [21,22]. Laut einer aktuellen finnischen Studie liegt sie bei einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei 8% bzw. von 5 Jahren bei 12% [22].

Folgende Faktoren prädestinieren für das Auftreten einer Epilepsie: **1)** initial bestehende deutliche neurologische Defizite (Bewusstlosigkeit >1 h, Hunt & Hess >3), **2)** Lokalisation des Aneurysmas in der vorderen Zirkulation bzw. ein MCA-Aneurysma, **3)** ein zerebrales Hämatomvolumen >15 cm³ (intrazerebral, subarachnoidal, intraventrikulär), **4)** eine Rezidiv-Blutung, **5)** ein Hydrocephalus, **6)** Vasospasmen und **7)** zerebrale Insulte [21-23]. Ferner ist die Inzidenz epileptischer Anfälle bei einem Patientenalter <40 Jahre erhöht [24]. Epileptische Anfälle können bei der SAB zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsbildes auftreten [23]. Entgegen einer älteren Studie [25] scheint ein sehr früher „Onset“ der Epilepsie, z.B. im Rahmen der Initialblutung, nicht zwingend mit einem schlechten Outcome assoziiert zu sein [26]. Grund hierfür könnte sein, dass die Patienten aufgrund des postiktalen Zustands klinisch schlechter eingeschätzt werden [26].

Grundsätzlich wirken sich epileptische Anfälle – bedingt durch den durch sie gesteigerten zerebralen Sauerstoffverbrauch bei eingeschränktem CBF und damit reduziertem neurovaskulärem Coupling – negativ auf Morbidität, Langzeit-Outcome und Krankenhauskosten aus und steigern die Letalität [27].

Sie können generalisiert, fokal oder non-convulsiv verlaufen. Hierbei präsentiert sich v.a. der non-convulsive Anfall subklinisch. Somit sind seine Diagnostik und Therapie bei sedierten und bewusstseinseingeschränkten Patienten erschwert [28]. Dies ist umso mehr relevant, da auch der non-convulsive Status epilepticus mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist [28]. Abhilfe kann hier ein kontinuierliches EEG-Monitoring schaffen, mittels dem neben non-convulsiven Anfällen auch DCI-typische EEG-Muster (alpha/delta ratio) detektiert werden können [28]. In Bezug auf die Therapie epileptischer Anfälle liegen für die SAB kaum Daten vor [23], und Empfehlungen beruhen meist auf Studien, die bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata durchgeführt wurden [27]. Karamchandani et al. [29] untersuchten bei SAB-Patienten die präventive Gabe von Levetiracetam versus Phenytoin bezüglich des Auftretens späterer epileptischer Episoden, einer DCI und dem funktionellen Outcome. Levetiracetam schnitt im Vergleich zu Phenytoin mindestens ebenbürtig ab [29], wenngleich für die präventive Gabe von Antiepileptika keinerlei Evidenz vorliegt [23]. Aktuell wird die Gabe von Levetiracetam bei der Epilepsie im Rahmen der SAB empfohlen [27]. Die antiepileptische Wirkung von Levetiracetam scheint auf der Bindung mit dem synaptischen Vesikel Protein 2A und der Interaktion mit der zellulären Ca²⁺-Homöostase zu basieren. Jedoch ist der genaue Wirkmechanismus bisher nicht identifiziert [30]. Levetiracetam wird renal eliminiert und interferiert weder mit anderen Antiepileptika noch mit Nimodipin [30]. Ferner ist seine hohe orale Bioverfügbarkeit von Vorteil [30]. Relevante Nebenwirkungen sind Schwindel, Somnolenz, Nervosität und Kraftlosigkeit [31].

Levetiracetam ist bei Patienten älter als 16 Jahren als Monotherapie zum Therapie fokaler Anfälle mit oder ohne Generalisierung zugelassen [30]. Mittlerweile gibt es bereits positive Erfahrungen mit Kindern und Säuglingen [32].

Neurogenes Lungenödem

In Zusammenhang mit der SAB tritt in ca. 8% der Fälle ein sogenanntes neurogenes Lungenödem auf [33]. Dabei korreliert die Inzidenz des neurogenen Lungenödems mit dem Schweregrad der SAB und der Lokalisation des Aneurysmas, z.B. sind Patienten mit Aneurysmen der hinteren Zirkulation vermehrt betroffen [33,34]. Ferner manifestiert sich das neurogene Lungenödem oft bereits nach der Initialblutung [35] und stellt einen negativen Prädiktor für das Outcome der Patienten dar [33]. Wenngleich die Pathophysiologie des neurogenen Lungenödems nicht völlig geklärt ist, so ist es für diese Entität charakteristisch, dass sie weder durch eine primäre kardiovaskuläre noch pulmonale Pathologie erklärt werden kann und regelhaft mit einem ICP-Anstieg einhergeht [36]. Getriggert durch den ICP-Anstieg, werden Areale im Hypothalamus und in der Medulla oblongata aktiviert, die den Sympathikus stimulieren und zu einer zentralen Norepinephrin-Freisetzung führen [34,35]. Die Relevanz von Norepinephrin konnte durch tierexperimentelle Studien belegt werden, die zeigen, dass ausschließlich durch α_1 -Blockade das neurogene Lungenödem in seiner Ausprägung reduziert werden kann [37]. Im Gegensatz zu Norepinephrin ist der $\alpha_{1,2}$ -Agonist Epinephrin im Plasma nicht relevant erhöht und spielt für die Genese des neurogenen Lungenödems nur eine untergeordnete Rolle [34,37]. Bedingt durch hohe Norepinephrin-Plasmaspiegel [34,37], werden pulmonal vaskuläre α_1 -Rezeptoren aktiviert, es folgt die pulmonale Vasokonstriktion, die Erhöhung des pulmonal-kapillären Drucks und die Genese eines Lungenödems [38]. Zudem spielen inflammatorische Prozesse eine Rolle [35], obgleich unklar ist, ob sie eine eigene Entität darstellen und/oder Folge der Norepinephrin-Freisetzung sind [38]. Neben den pulmonal-vaskulären Effekten steigern die hohen Norepinephrin-Spiegel den systemvaskulären Widerstand und senken das Herzzeitvolumen.

Je nach linksventrikulärer (LV)-Funktion kann zudem ein kardiogenes Lungenödem entstehen [33], welches auch die wichtigste Differentialdiagnose des neurogenen Lungenödems darstellt und durch Bestimmung des Herzzeitvolumens (Echokardiographie, erweitertes hämodynamisches Monitoring) von ihm unterschieden werden kann. Differentialdiagnostische Überlegungen müssen das Unterdruck- und Permeabilitätslungenödem, wie es z.B. im Rahmen einer Aspiration oder bei der Inhalation von Rauchgasen auftritt, ebenfalls mit einschließen. In diesen Fällen ist die Anamnese entscheidend.

Das neurogene Lungenödem geht mit einer relevanten Oxygenierungsstörung einher und kann letal sein [33,36]. Die Therapie umfasst die Senkung des ICP, die lungenprotektive Beatmung, die Senkung der kardialen Vor- und Nachlast sowie die Reduktion des intravasalen Volumens [36]. In dem Kontext muss bedacht werden, dass sich eine Hypovolämie negativ auf die zerebrale Perfusion auswirkt [35,39]. Somit stellt der schmale Grat zwischen „Kopf und Lunge“ oft eine klinische Herausforderung dar. Differentialdiagnostisch muss bedacht werden, ob das neurogene Lungenödem durch ein kardiogenes Lungenödem aggraviert wird bzw. ob positiv inotrope Substanzen sinnvoll sein könnten [33]. Hierbei ist ein erweitertes hämodynamisches Monitoring hilfreich [40].

Kardiale Komplikationen und Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Im Rahmen der SAB manifestieren sich in ca. 14-30% der Fälle kardiale Pathologien. Dabei handelt es sich meist um Ischämie-suspekte EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen, es kommen aber auch Myokardischämien, ventrikuläre Dysfunktionen und die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie vor [41,42]. Die zugrundeliegenden Pathologien sind heterogen und nur partiell geklärt. Es wird postuliert, dass ihnen hohe Plasmakon-

zentrationen an Epinephrin und Norepinephrin [33], eine erhöhte Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus [43] sowie eine gesteigerte hypothalamische Stimulation zugrunde liegen [42]. Ferner korrelieren die EKG-Veränderungen mit dem Ausmaß des subarachnoidalen Blutes [44] und mit dem Auftreten intraventrikulärer Einblutungen [41]. Trotz der häufigen EKG-Veränderungen lässt sich in der Echokardiographie nur selten eine ventrikuläre Dysfunktion nachweisen [45]. Ferner, sofern eine solche vorliegt, fehlt meist ein pathologisches Korrelat in der Koronarangiographie [46]. Somit besteht Unklarheit, ob und inwieweit man den EKG-Veränderungen im Rahmen der SAB Beachtung schenken muss.

Grundsätzlich muss hier zwischen der Ischämie-bedingten ventrikulären Dysfunktion und der Stress-induzierten Kardiomyopathie unterschieden werden [47].

Bei der Ischämie-bedingten ventrikulären Dysfunktion handelt es sich um eine akute Myokardischämie, die einen auffälligen Befund in der Koronarangiographie zeigt und im Falle eines manifesten Myokardinfarkts mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist [41].

Primär sind Patienten mit SAB betroffen, die bereits kardiale Vorerkrankungen aufweisen [41]. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Stress-induzierten Kardiomyopathie, die auch unter den Synonyma Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, neurogene Kardiomyopathie, „broken heart syndrome“ oder „transient left ventricular apical ballooning syndrom“ bekannt ist, um eine reversible myokardiale Dysfunktion, die meist mit neurologischen Erkrankungen auftritt bzw. sich im Zusammenhang mit ausgeprägtem emotionalem Stress entwickelt [47]. Primär sind Frauen nach der Menopause betroffen [47], die auch für das Auftreten der SAB prädestiniert sind [48]. Die Stress-induzierte Kardiomyopathie ist mit EKG-Veränderungen und der Erhöhung des Troponin I verbunden [47]. Somit erfordert die Diagnosestellung

den Ausschluss einer akuten Myokardischämie, sprich einen negativen Befund in der Koronarangiographie. Ferner müssen die akute virale Myokarditis und die nicht-ischämische Kardiomyopathie ausgeschlossen werden.

Pathognomonisch für die Stress-induzierte Kardiomyopathie ist ein „Ballonieren“ des Apex des linken Ventrikels, während die basalen Myokardabschnitte eine gute oder sogar hyperkontraktile Funktion zeigen [47]. Pathophysiologisch basiert die Stress-induzierte Kardiomyopathie auf der starken Freisetzung von Katecholaminen (v.a. von Epinephrin), die zur Überstimulation der myokardialen β_1 -Rezeptoren führt [47,49]. Primär ist der G-Protein-gekoppelte β_1 -Rezeptor an G_s gekoppelt, somit bewirkt seine Aktivierung die Produktion von cAMP und die Steigerung der Inotropie [50]. Im Falle der Überstimulation kann der β_1 -Rezeptor sein „G-Protein-Coupling“ jedoch ändern und mit G_i koppeln, somit wird weniger cAMP gebildet, und es resultiert ein negativ inotroper Effekt [51]. Dieser Sachverhalt erklärt auch, warum es bei Patienten mit Stress-induzierter Kardiomyopathie nicht gelingt, die LV-Funktion durch Epinephrin, Dobutamin oder PDE-III-Inhibitoren zu steigern, während der Ca^{2+} -Sensitizer Levosimendan weiter positiv inotrop wirkt [49]. Die Stress-induzierte Kardiomyopathie ist grundsätzlich reversibel [47]. Jedoch hat sich gezeigt, dass sie im Falle der DCI mit der Notwendigkeit der induzierten Hypertension das Outcome der Patienten negativ beeinflusst [52]. Therapeutische Maßnahmen beinhalten die β_1 -Blockade zur Terminierung des Circulus vitiosus der β_1 -Überstimulation [47] und die Steigerung der Inotropie mittels Levosimendan [49]. Die Kontrolle der Therapie durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring ist sinnvoll [40].

Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts

Im Rahmen der SAB entwickeln sich häufig Dysnatriämien. Hierbei dominiert die Hyponatriämie, die bei ca. 50% der Patienten vorkommt [53]. Eine Hyponatriämie verlängert nicht nur die Dauer der Intensivtherapie, sondern begünstigt

auch die Genese von Vasospasmen [54]. Bisher ist unklar, ob dieser Zusammenhang auch Einfluss auf die Letalität hat [54]. In ca. 70% der Fälle liegt der Hyponatriämie das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) zugrunde [53].

Laut einer aktuellen Studie stellen die Volumetherapie mit hypotonen Lösungen (10,2%), die Hypovolämie (10,2%) und der ACTH-/Glukokortikoid-Mangel (8,2%) weitere Gründe für eine Hyponatriämie dar, während das zerebrale Salzverlustsyndrom (CSWS) keine Rolle zu spielen scheint [53].

Dies widerspricht jedoch anderen Arbeiten, in denen das CSWS in bis zu 23% der Fälle [55] als Ursache für eine Hyponatriämie identifiziert wurde. Grundsätzlich gehen Hyper- und Hyponatriämien weniger mit der Änderung des Gesamtkörper-Natriums einher, sondern spiegeln eine Änderung des Volumenstatus wider. Somit ist für die Differentialdiagnostik der Hyponatriämie die Beurteilung des Volumenstatus zwingend notwendig. Eine Hypovolämie ist pathognomonisch für das CSWS, die Addison-Krise und Diuretikatherapien, während das SIADH und der ACTH-Mangel mit einer Euvolämie einhergehen und die hypervolämische Hyponatriämie typisch für das Nierenversagen ist [56].

Das SIADH und seine Behandlung

Das SIADH ist die häufigste Ätiologie der Hyponatriämie bei der SAB [53,56]. Bedingt durch die inadäquate ADH-Sekretion kommt es zur Wasserretention und „Verdünnungshyponatriämie“ (Tag 4-14). Da sich die Wasserretention auf 3-4 L begrenzt, sind keine peripheren Ödeme nachweisbar, und der Patient gilt als euvoläm. Wegweisend für die Diagnose des SIADH sind eine Urin- Na^+ -Konzentration >40 mmol/L, eine Urin-Osmolalität >100 mOsm/kg (oft $>$ als die Serum-Osmolalität), eine Serum- Na^+ -Konzentration <135 mmol/L und eine Serum-Osmolalität <275 mOsm/kg, die sich wie folgt berechnen lässt:

$$\text{Serum-Osmolalität} = 2 \times \text{Serum } Na^+ + 10$$

[57]. Da sich die Insuffizienz der adrenocorticalen Achse und die Hypothyreose ähnlich präsentieren, müssen diese ausgeschlossen werden [56]. Beim SIADH kann es aufgrund der reduzierten Serumosmolalität zur Ausbildung eines Hirnödems kommen, das sich u.a. mit Übelkeit und Erbrechen präsentiert [58]. Die Therapie des SIADH besteht in der Trinkmengenbegrenzung (0,5-1 L). Ferner kann der Vasopressin- V_2 -Rezeptor-Antagonist Tolvaptan in einer Dosis von 15 mg [58,59] appliziert werden. Allerdings scheint eine Dosis von 7,5 mg/d auch ausreichend zu sein [60].

Dysfunktion der adrenocorticalen Achse (ACTH-/Glukokortikoid-Mangel)

Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (ACTH-Mangel) kann zur euvolämischen Hyponatriämie führen [53,56,61]. Ein ACTH-Mangel liegt je nach Studie bei 14-47% der Patienten mit SAB vor [53,61]. Die Diagnostik des ACTH-Mangels erfordert die morgendliche Bestimmung von ACTH, ADH und Cortisol (Normwert >18 $\mu\text{g/dL}$) im Serum sowie die Durchführung des Insulin-Toleranz-Tests, der das komplette hypothalamisch-hypophysäre Nebennierenrindensystem untersucht. Ferner kann der ACTH-Stimulationstest, der zum Anstieg des Cortisols führen sollte, sowie der Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)-Test zum Ausschluss einer tertiären Nebenniereninsuffizienz (Insuffizienz des Hypothalamus) durchgeführt werden [58,61]. Im Vergleich zum SIADH liegt beim ACTH-Mangel nur eine milde Hyponatriämie vor, die auf leicht erhöhten ADH-Spiegeln basiert. Ferner besteht kein Mangel an Mineralokortikoiden [62]. Somit besteht die Therapie in der Substitution von Glukokortikoiden, die auch dem ADH entgegen wirken [58,61]. Im Gegensatz zum ACTH-Mangel ist die primäre Nebenniereninsuffizienz (Addison) mit einer ausgeprägten Hyponatriämie, Hypovolämie, einem Mineralokortikoidmangel und dem pathognomonisch bronzefarbenen Hautkolorit assoziiert. In der Literatur gibt es jedoch kaum Hin-

weise, dass sie bei der SAB eine größere Rolle spielt [53,56].

Zerebrales Salzverlustsyndrom

Das „cerebral salt wasting syndrome“ (CSWS) stellt einen weiteren Grund für die SAB-assoziierte Hyponatriämie dar, der im Vergleich zum SIADH selten ist und mit einer Hypovolämie einhergeht [53,55,56]. Neben der Hypovolämie ist das CSWS durch ein Urinvolumen >3 L/d und einen Natriumverlust (Urinvolumen \times Urin-Natriumkonzentration) charakterisiert. Ferner ist die Urin-Osmolalität höher als die Serum-Osmolalität [63]. Differentialdiagnostisch müssen eine adrenocorticale Insuffizienz und ein renaler Salzverlust ausgeschlossen werden. Die Pathophysiologie des CSWS ist nicht vollständig geklärt, neben einer reduzierten Konzentration an Mineralokortikoiden im Serum scheinen auch reduzierte Reninspiegel eine Rolle zu spielen. Die Therapie des CSWS besteht im Ausgleich der Hypovolämie (NaCl), der Na^+ -Substitution und der Gabe von Fludrocortison [63,64].

Hypernatriämie

Die Hypernatriämie tritt im Vergleich zur Hyponatriämie weit weniger häufig auf. Sie ist trotzdem von hoher Relevanz, da sie einen negativen Prädiktor für das Outcome der Patienten darstellt [65,66]. Pathophysiologisch liegen der Hypernatriämie multiple Ursachen zugrunde, darunter sind die Gabe von Na^+ -reichen Substanzen (Mannitol, Natriumhydrogencarbonat, Antibiotika), hyperosmolarer Volumenersatz, Volumenrestriktion, hoher Volumenverlust aufgrund von Fieber, Wunden und Erbrechen sowie

endokrine Ursachen wie der zentrale Diabetes insipidus zu nennen. Somit basiert die Ätiologie der Hypernatriämie auf der erhöhten Natriumaufnahme bzw. auf dem Wasserverlust. Analog zur Hyponatriämie erfordert die Therapie der Hypernatriämie die Beurteilung des Volumenstatus [67]. Bei der SAB stellt der passagere zentrale Diabetes insipidus einen häufigen Grund der Hypernatriämie dar, der bei ca. 15% der Patienten vorkommt [53]. Bei Patienten mit SAB nach Ruptur eines Aneurysmas der A. cerebri communicans anterior ist die Inzidenz des zentralen Diabetes insipidus jedoch deutlich höher. Dies liegt vermutlich an einer eingeschränkten Perfusion des Hypothalamus [68]. Pathophysiologisch liegt dem zentralen Diabetes insipidus die reduzierte Bildung des ADH im Hypothalamus zugrunde, die konsekutiv zur inadäquaten Sekretion von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen führt [56]. Der ADH-Mangel führt zur Polyurie (Urinvolumen >3 L/d), Polydipsie, Hypernatriämie und Hypotonie. Obgleich die Polyurie pathognomonisch für den Diabetes insipidus ist, müssen andere Gründe wie die primäre Polydipsie (Serum- Na^+ ist nicht erhöht), Diuretikatherapie und die osmotische Diurese (Mannitol, Hyperglykämie) ausgeschlossen werden [56]. Die Diagnosesicherung erfolgt durch die Bestimmung der Urin-Osmolalität (<300 mOsm/KG) sowie durch die Bestimmung des spezifischen Gewichts des Urins, welches vermindert ist [56,69]. Die Therapie erfolgt mittels der Gabe von Desmopressin (DDAVP), einem langwirksamen Vasopressin-Analogen

mit nur geringer Vasopressor-Aktivität. Die Dosis beträgt 1-2 \times täglich 5-10 μg nasal, 1-2 \times täglich 1-4 μg subkutan oder 1-2 \times täglich 0,2 mg oral, ggf. kann das Intervall auf eine 3-malige tägliche Gabe gesteigert werden [56,69].

Neben den genannten Konzepten der Intensivtherapie müssen folgende Aspekte beachtet werden: Zum einen muss nach Versorgung des Aneurysmas eine Thromboseprophylaxe (niedermolekulares Heparin) durchgeführt werden [70]. Ferner ist auf Normothermie zu achten, d.h. im Sinne der Neuroprotektion muss Fieber zügig behandelt werden [71], da es mit einer Verschlechterung des Outcomes einhergeht [71]. Hierzu müssen neben Antipyretika auch Oberflächen-Kühlsysteme und intravasale Kühlsysteme angewendet werden [72].

Literatur

Online einsehbar unter:
www.ai-online.info

Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Annette Dorothea Rieg**



Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen, Deutschland
Tel.: 0241 8035237
E-Mail: arieg@ukaachen.de

Literatur

1. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Thakkar V, Theofanis T, Hammer C, Hasan D, et al: Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118:26-31
2. Hayashi K, Hirao T, Sakai N, Nagata I: Current Status of Endovascular Treatment for Vasospasm following Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of JR-NET2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54 Suppl 2:107-12
3. Mortimer AM, Steinfors B, Faulder K, Bradford C, Finfer S, Assaad N, et al: The detrimental clinical impact of severe angiographic vasospasm may be diminished by maximal medical therapy and intensive endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* 2015;7:881-7
4. Grasso G, Buemi M, Giambardino F: The role of erythropoietin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: from bench to beds. *Acta Neurochir Suppl* 2015;120:75-80
5. Harris K, Armstrong SP, Campos-Pires R, Kiru L, Franks NP, Dickinson R: Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology* 2013;119:1137-48
6. Hollig A, Thiel M, Stoffel-Wagner B, Coburn M, Clusmann H: Neuroprotective properties of dehydroepiandrosterone-sulfate and its relationship to interleukin 6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Crit Care* 2015;19:231
7. Hollig A, Weinandy A, Liu J, Clusmann H, Rossaint R, Coburn M: Beneficial Properties of Argon After Experimental Subarachnoid Hemorrhage: Early Treatment Reduces Mortality and Influences Hippocampal Protein Expression. *Crit Care Med* 2016;44(7):e520-9
8. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van KF, Kuijsten HA, Boiten J, et al: Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:44-9
9. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol* 2011;10:618-25
10. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke* 2012;43:1463-9
11. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D: Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:763-9
12. Knol DS, van GJ, Kruitwagen CL, Rinkel GJ: Size of third and fourth ventricle in obstructive and communicating acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 2011;258:44-9
13. Klopffenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, et al: Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg* 2004;100:225-9
14. Demirgil BT, Tugcu B, Postalci L, Guclu G, Dalgic A, Oral Z: Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg* 2003;46:344-8
15. Huo G, Tang MY, Feng QL, Zheng LP, Yang G: Chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid space hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2011;110:189-92
16. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al SA, et al: Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 2005;33:137-43
17. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E: Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 2008;255:1617-24
18. Kim JH, Desai NS, Ricci J, Stieg PE, Rosengart AJ, Hartl R, Fraser JF: Factors contributing to ventriculostomy infection. *World Neurosurg* 2012;77:135-40
19. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A: A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis* 2015;15:3
20. Citerio G, Signorini L, Bronco A, Vargiolu A, Rota M, Latronico N: External Ventricular and Lumbar Drain Device Infections in ICU Patients: A Prospective Multicenter Italian Study. *Crit Care Med* 2015;43:1630-7
21. Claassen J, Albers D, Schmidt JM, De Marchis GM, Pugin D, Falo CM, et al: Nonconvulsive seizures in subarachnoid hemorrhage link inflammation and outcome. *Ann Neurol* 2014;75:771-81
22. Huttunen J, Kurki MI, von und zu Fraunberg FM, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, et al: Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A population-based, long-term follow-up study. *Neurology* 2015;84(22):2229-37
23. Marigold R, Gunther A, Tiwari D, Kwan J: Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD008710
24. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, et al: Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;99:978-85
25. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, et al: Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1315-20
26. Fung C, Balmer M, Murek M, Z'Graggen WJ, Abu-Isa J, Ozdoba C, et al: Impact of early-onset seizures on grading and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2015;122:408-13
27. Maciel CB, Gilmore EJ: Seizures and Epileptiform Patterns in SAH and Their Relation to Outcomes. *J Clin Neurophysiol* 2016;33:183-95
28. Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP: Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care* 2015;22:450-61
29. Karamchandani RR, Fletcher JJ, Pandey AS, Rajasee V: Incidence of delayed seizures, delayed cerebral ischemia and poor outcome with the use of levetiracetam versus phenytoin after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2014;21:1507-13
30. Weijenberg A, Brouwer OF, Callenbach PM: Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2015;29:371-82
31. Verrotti A, Prezioso G, Di SF, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G: The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure* 2015;31:49-55
32. Neining MP, Ullmann M, Dahse AJ, Syrbe S, Bernhard MK, Frontini R, et al: Use of Levetiracetam in Neonates in Clinical Practice: A Retrospective Study at a German University Hospital. *Neuropediatrics* 2015;46:329-34
33. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E: Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008;20:188-92
34. Inamasu J, Sugimoto K, Yamada Y, Ganaha T, Ito K, Watabe T, et al: The role of catecholamines in the pathogenesis of neurogenic pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:2179-84

35. Hoff RG, Rinkel GJ, Verweij BH, Algra A, Kalkman CJ: Pulmonary edema and blood volume after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R43
36. Busl KM, Bleck TP: Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit Care Med* 2015;43:1710-5
37. Sedy J, Zicha J, Nedvidkova J, Kunes J: The role of sympathetic nervous system in the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord-injured rats. *J Appl Physiol* (1985)2012;112:1-8
38. Rassler B: Contribution of alpha- and beta-Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica* (Cairo) 2012;e829504
39. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC: Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care* 2010;14:R23
40. Mutoh T, Kazumata K, Ueyama-Mutoh T, Taki Y, Ishikawa T: Transpulmonary Thermodilution-Based Management of Neurogenic Pulmonary Edema After Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Med Sci* 2015;350:415-9
41. Ahmadian A, Mizzi A, Banasiak M, Downes K, Camporesi EM, Thompson SJ, et al: Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage. *Heart Lung Vessel* 2013;5:168-78
42. Chatterjee S: ECG Changes in Subarachnoid Haemorrhage: A Synopsis. *Neth Heart J* 2011;19:31-4
43. Kawahara E, Ikeda S, Miyahara Y, Kohno S: Role of autonomic nervous dysfunction in electrocardiographic abnormalities and cardiac injury in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Circ J* 2003;67:753-6
44. Shuster S: The electrocardiogram in subarachnoid haemorrhage. *Br Heart J* 1960;22:316-20
45. Jung JH, Min PK, Rim SJ, Ha JW, Chung N, Lee KC: Are electrocardiographic changes in patients with acute subarachnoid hemorrhage associated with Takotsubo cardiomyopathy? *Cardiology* 2010;115:98-106
46. Chang PC, Lee SH, Hung HF, Kaun P, Cheng JJ: Transient ST elevation and left ventricular asynergy associated with normal coronary artery and Tc-99m PYP Myocardial Infarct Scan in subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol* 1998;63:189-92
47. Boland TA, Lee VH, Bleck TP: Stress-induced cardiomyopathy. *Crit Care Med* 2015;43:686-93
48. Zhao L, Zhang L, Zhang X, Li Z, Tian L, Wang J: An analysis of 1256 cases of sporadic ruptured cerebral aneurysm in a single Chinese institution. *PLoS One* 2014;15:e85668
49. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P et al: High levels of circulating Epinephrin trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706
50. Birk A, Rinne A, Bunemann M: Membrane Potential Controls the Efficacy of Catecholamine-induced beta1-Adrenoceptor Activity. *J Biol Chem* 2015;290:311-20
51. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ: Epinephrin activates both Gs and Gi pathways, but norEpinephrin activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol* 2004;65:1313-22
52. van dB, I, Hasan D, van den Brink R, Cramer MJ, van der Jagt M, van KF, et al: Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with outcome. *Neurology* 2014;82:351-8
53. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, et al: Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:291-8
54. Mapa B, Taylor BE, Appelboom G, Bruce EM, Claassen J, Connolly ES: Impact of Hyponatremia on Morbidity, Mortality, and Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg* 2016;85:305-14
55. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L: Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 2009;12:347-51
56. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A, Thompson CJ: Clinical review: Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1423-33
57. Verbalis JG: Hyponatraemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989;3:499-530
58. Hannon MJ, Thompson CJ: Neurosurgical Hyponatremia. *J Clin Med* 2014;3:1084-104
59. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ: Diagnosis and treatment of hyponatremia in neurosurgical patients. *Endocrinol Nutr* 2016;63:230-8
60. Harbeck B, Lindner U, Haas CS: Low-dose tolvaptan for the treatment of hyponatremia in the syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). *Endocrine* 2016;53:872-3
61. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A: Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007;298:1429-38
62. Andrioli M, Pecori GF, Cavagnini F: Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary* 2006;9:289-95
63. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, et al: Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23:98
64. Yee AH, Burns JD, Wijidicks EF: Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2010;21:339-52
65. Alimohamadi M, Saghafinia M, Alikhani F, Danial Z, Shirani M, Amirjamshidi A: Impact of electrolyte imbalances on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective study. *Asian J Neurosurg* 2016;11:29-33
66. Beseoglu K, Etmnan N, Steiger HJ, Hanggi D: The relation of early hyponatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;123:164-8
67. Overgaard-Steensen C, Ring T: Clinical review: practical approach to hyponatremia and hypernatraemia in critically ill patients. *Crit Care* 2013;17:206
68. Nguyen BN, Yablon SA, Chen CY: Hypodipsic hypernatremia and diabetes insipidus following anterior communicating artery aneurysm clipping: diagnostic and therapeutic challenges in the amnesic rehabilitation patient. *Brain Inj* 2001;15:975-80
69. Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK, Thomas N, Unnikrishnan AG, Thakkar PB, Malve H: Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20:9-21
70. Kshetry VR, Rosenbaum BP, Seicean A, Kelly ML, Schiltz NK, Weil RJ: Incidence and risk factors associated with in-hospital venous thromboembolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2014;21:282-6
71. Douds GL, Tadzong B, Agarwal AD, Krishnamurthy S, Lehman EB, Cockroft KM: Influence of Fever and hospital-acquired infection on the incidence of delayed neurological deficit and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res Int* 2012; e479865
72. Scaravilli V, Tincher G, Citerio G: Fever management in SAH. *Neurocrit Care* 2011;15:287-94.