

DIPLOMARBEIT

Elektrolytstörungen infolge von aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen

**Eingereicht von
Oksana Stets**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von
Ass. Prof.in Dr.in Henrika Voit-Augustin

Graz, 14.03.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14. März 2017

Oksana Stets, e.h.

Danksagung

Ein besonderes Dankeschön geht an meine Betreuerin

Ass. Prof.in Dr.in Henrika Voit-Augustin für die Idee zu diesem interessanten Thema und die verständnisvolle Unterstützung.

Ich möchte mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meiner Schwiegermutter Irmilin, die mich immer unterstützt hat.

Lieber Paul, ohne Dich hätte ich das nicht angefangen.

Zusammenfassung

Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit soll die aktuelle Literatur zum Thema Elektrolytstörungen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung exploriert und daraus Empfehlungen für die Behandlung in der Praxis abgeleitet werden.

Die Inzidenz der aSAB beträgt 9.1 pro 100.000 Personen pro Jahr. Die SAB hat eine sehr hohe Mortalitätsrate, bis zu 40% der SAB-PatientInnen versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Ereignis (1). 25 bis 50 % der Überlebenden bleiben schwer behindert (2). Elektrolytstörungen sind eine sehr häufige Komplikation nach aSAB, welche die Mortalitätsrate erhöht und das Outcome verschlechtert.

Methode

Diese Diplomarbeit ist eine systematische Literatursuche, die mit Hilfe von Recherchen in PubMed und dem Literaturstudium anatomischer, pathologischer und klinischer Fachbücher durchgeführt wurde. Von über 150 auf das Thema bezogenen Studien und Artikeln, die in namhaften Fachjournalen veröffentlicht wurden, fanden 90 Eingang in die Diplomarbeit.

Ergebnisse

Studien zeigen, dass die häufigste Elektrolytstörung bei SAB-PatientInnen die Hyponatriämie(20%) ist, die meistens durch ein SIADH bedingt ist. Die Therapie der Hyponatriämie infolge eines SIADH erfordert eine Flüssigkeitsrestriktion, was zu Vasospasmen führen kann. Mit der Schwere der Hyponatriämie erhöht sich die Mortalität.

Hypernatriämie kommt bei annähernd 20% der SAB-PatientInnen vor, steigert die Mortalität und es kommt oft zu kardialen Komplikationen. Störungen des Kaliumhaushalts sind weitere sehr häufig auftretende Elektrolytstörungen.

Diskussion

Elektrolytstörungen treten bei SAB-PatientInnen häufig auf. Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Eine anerkannte Hypothese ist, dass Elektrolytstörungen zu Vasospasmen und anderen Komplikationen wie Hirnödemen führen. Ein optimales Management der Komplikationen der aSAB im klinischen Setting und eine individuell angepasste Narkose während neurochirurgischer oder interventionell radiologischer Eingriffe ist nötig, um die Sterblichkeit dieser schweren Erkrankung zu senken und neurologische Defizite gering zu halten. Aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren auf den klinischen Verlauf, wie Alter der PatientInnen, Komorbiditäten, Schweregrad der aSAB, Zeitpunkt der Diagnose, Ersttherapie und Unterschieden in der Behandlung (neurochirurgisch vs. interventionell angiographisch) ist es schwer, allgemein gültige Aussagen anhand der vorliegenden Studien zu treffen. Hier muss noch im Rahmen größer angelegter Multicenterstudien Forschung geleistet werden, um praktische Leit- und Richtlinien erstellen zu können.

Abstract

This diploma thesis seeks to explore current literature on the topic of electrolyte imbalances after aneurysmatic subarachnoidal haematoma (aSAH) and deduct recommendations for treatment in a clinical setting. aSAH has an incidence of 9.1/100.000 annually and a very high mortality: up to 40% of patients decease within 30 days after the event (1). Between 25 and 50% of patients remain with grave disabilities (2).

Electrolyte imbalances are a very frequent complication of aSAH, leading to a higher mortality rate and adverse outcomes.

Methods

This thesis is a systematic search for literature, carried out with the help of searches in PubMed and literature studies of anatomical, pathological and clinical specialist books. Out of over 150 studies and articles on the subject published in well-known specialist journals, 90 found their way into the diploma thesis.

Results

Studies have shown hyponatremia to be the most frequent electrolyte imbalance (20%) in SAH patients, most often caused by a SIADH. In this case, treatment mandates a restricted fluid intake, which in turn can lead to vasospasms. The gravity of hyponatremia correlates with the mortality rate.

Hypernatremia occurs in nearly 20% of SAH patients, often leading to cardial complications and raising the mortality rate as well.

Imbalances in potassium levels are another frequently occurring electrolyte disturbance.

Discussion

While electrolyte imbalances occur frequently in patients suffering from aSAH, their

pathogenesis is not yet fully understood. One established hypothesis holds these imbalances responsible for vasospasms and other complications such as cerebral edema. In order to minimize resulting neurological deficits and lower mortality, optimal clinical management of these imbalances and an individual approach to anaesthetic treatment during neurosurgical or interventional radiological procedures is necessary.

Due to the numerous factors influencing the clinical course of treatment like age, comorbidities, grade of the aSAH, time of diagnosis, first response and differences in treatment (neurosurgery vs. interventional angiography) it is difficult to make generalized statements. Ultimately, the development of definitive practical guidelines will require further research in multi-center larger-scale trials.

Inhaltsverzeichnis:

Glossar und Abkürzungen.....	9
Abbildungsverzeichnis.....	12
Tabellenverzeichnis.....	13
1 Die Subarachnoidalblutung	14
1.1 Definition und Epidemiologie	14
1.2 Ätiologie und Pathogenese	14
1.3 Risikofaktoren	16
1.4 Klinik der Subarachnoidalblutung.....	17
1.5 Diagnostik der SAB.....	18
1.6 Therapie.....	21
1.7 Komplikationen nach Subarachnoidalblutung.....	26
1.7.1 Rezidivblutung	26
1.7.2 Vasospasmus	27
1.7.3 Hydrozephalus	29
1.7.4 Hyponatriämie	31
1.7.5 Hypernatriämie	46
1.7.6 Hypokaliämie	52
1.7.7 Hyperkaliämie	57
1.7.8 Hypomagnesiämie	60
1.8 Diskussion	63

Glossar und Abkürzungen

ACTC	Hypophyseninsuffizienz
ADH	antidiuretisches Hormon
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AQP	Aquaporine
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
BAEP	auditorisch evozierte Hirnstammpotentiale
BNP	Brain natriuretic Peptide
Ca ²⁺	Kalzium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CMD	cerebrale Mikrodialyse
CSD	cortical spreading depolarisation
CSW	Zentrales Salzverlustsyndrom
CT	Computertomographie
DI	Diabetes insipidus
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EZV	extrazelluläres Volumen
FDA	Food and Drug Administration
GBS	Guillain-Barré-Syndrom

GCS	Glasgow Coma Scale/Score
GDS	Gugliemo Detachable Coil
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICP	intracranial pressure (Hirndruck)
ISAT	International subarachnoid Aneurysm trial
ICU	Intensivstation
IZV	intrazelluläres Volumen
MAC	minimale alveoläre Konzentration
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmol/L	Millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomograph(ie)
Nativ-CT	Nativ-Computertomograph(ie)
Na+	Natrium
NN	Nebennieren
OP	Operation
OSD	Osmotisches Demyelinisierungssyndrom
p.o.	per os
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAB/SAH	Subarachnoidalblutung
SD	Schilddrüse
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SSEP	somatosensorische evozierte Potentiale

St.	Stunden
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TMPG	transmural pressure gradient
VRD	Volume regulatory decrease

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die häufigsten Lokalisationen intrakranieller Aneurysmen	16
Abb. 2: CT-Untersuchung des Gehirns; Subarachnoidalblutung	20
Abb. 3: Lumbalpunktion	20
Abb. 4: Aneurysma vor Therapie	24
Abb. 5: Zustand nach Clipping	24
Abb. 6: Effekte der Hyponatriämie auf das Gehirn:	37
Abb.7: Schematische Darstellung der Zellreaktionen, die zur Schwellung bei chronischer Hyponatriämie führen.	38
Abb. 8: Vergleich Vasopressinlevel vor Hyponatriämie, während Hyponatriämie und nach Hyponatriämie in PatientInnen mit SIADH	42
Abb. 9: Vergleich des Vasopressinlevels zwischen verschiedenen PatientInnengruppen mit Hyponatriämie infolge von aSAB	43
Abb. 10: Vergleich des BNP Level zwischen verschiedenen PatientInnengruppen in PatientInnen mit Hyponatriämie infolge von aSAB	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hunt-und-Hess-Skala (1968)	18
Tabelle 2: World Federation of Neurosurgical Surgeons SAB Skala	18
Tabelle 3: Grading nach Fisher	19
Tabelle 4: Bewertungstabelle für die Vorhersage von Shunt-abhängigem Hydrocephalus.....	30
Tabelle 5: Ätiologie, Diagnose und Behandlung der Hyponatriämie.....	40
Tabelle 6: Ursachen von Hyponatriämie.....	41
Tabelle 7: Diagnostische Kriterien für die Diagnose des SIADH	41
Tabelle 8: Diagnostische Kriterien für Zerebralen Salzverlust und SIADH	44

1 Die Subarachnoidalblutung

1.1 Definition und Epidemiologie

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine Blutung, die sich in den äußeren Liquorräumen zwischen Arachnoidea und Pia mater entwickelt. Die SAB hat eine sehr hohe Mortalitätsrate, bis zu 40% der SAB-PatientInnen versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Ereignis (1).

85% davon sind aneurysmatische Subarachnoidalblutungen (aSAB) und bilden sich infolge der Ruptur eines Aneurysmas der Hirnbasisarterien aus(2). Hirnbasisarterienaneurysmen treten bei 1-2 % der Bevölkerung auf (3).

Das Risiko der Ruptur eines asymptomatischen Aneurysmas beträgt bis zu 10% pro Jahr und ist von der Lage, der Größe und von den unten genannten Risikofaktoren abhängig. So wird die jährliche Rate von Neuerkrankungen bei der aneurysmatisch verursachten Subarachnoidalblutung in der Europäischen Union mit etwa 36.000 PatientInnen pro Jahr angegeben (4). Die aSAB hat einen Anteil von 5 bis 7% an der gesamten Zahl der Schlaganfälle. 80 bis 85 % entfallen auf den ischämischen Infarkt und 10 bis 15% auf den hämorrhagischen Insult (5). Die Inzidenz der aSAB beträgt 9.1/100.000 Personen pro Jahr, in Japan und Finnland ist sie mit ca. 21 pro 100.000 Personen pro Jahr höher als im Rest der Welt(6). Der Altersgipfel der rupturierten aSAB liegt zwischen dem 50. und 60 Lebensjahr. Die aSAB tritt häufiger bei Frauen auf (6). Es finden sich auch tages- und jahreszeitliche Auswirkungen, so gibt es beispielsweise eine morgendliche Häufung der Inzidenz und einen Häufigkeitsgipfel im Winter (4).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Hirngefäßaneurysmen sind keine angeborenen Erkrankungen. Für die Ausbildung eines Aneurysmas ist eine Kombination gewisser Faktoren verantwortlich. Es dauert in der Regel etwa 15 Jahre, bis sich ein Aneurysma entwickelt. Bei einer Anzahl von Erkrankungen treten aufgrund von Strukturanormalitäten der Gefäße

häufiger Aneurysmen auf. Diese Faktoren spielen eine entscheidende Rolle in der Ätiologie bei Aneurysmen im Kindesalter. Die häufigere Ausbildung von Aneurysmen infektiöser und traumatischer Genese bei Kindern zeigt, dass kindliche Gefäße dafür anfälliger sind als die Erwachsener. Allerdings fördern die Gefäße bei Kindern eher eine "Heilung" der Aneurysmen, wie zahlreiche Berichte über spontane thrombosierte Aneurysmen bei Kindern belegen (7).

98% der Hirngefäßaneurysmen haben eine sakkuläre Form, sie bestehen aus einem kleinen Hals und einem kugeligen Fundus. Es gibt kleine (der Fundus hat weniger als 10 mm Durchmesser), große (\varnothing 10-25 mm) und riesige Aneurysmen (\varnothing >25 mm). Am häufigsten treten Aneurysmen an der Arteria communicans anterior (41%), an der Arteria carotis interna (31%) und an der Arteria cerebri media (18%) auf. Aneurysmen im vertebrobasilären System sind seltener (Arteria basilaris: 8%; Arteria vertebralis: 2%) (4).

Der genaue Auslöser einer Aneurysmaruptur ist nicht bekannt. Es ist nicht möglich, typisch anstrengende Situationen wie Sport oder Koitus dafür verantwortlich zu machen, weil oft eine SAB in Ruhe oder im Schlaf entsteht (8).

Wie jede intrakranielle Blutung verursacht die aSAB eine akute intrakranielle Druckerhöhung.

"Da der zerebrale Perfusionsdruck der Differenz des arteriellen Drucks minus intrakranielltem Druck entspricht, entsteht ein relativer Durchblutungsmangel. Persistiert der intrakranielle Druckanstieg wenigstens einige Minuten, so resultiert eine Hirnischämie. Als Reaktion auf den plötzlichen intrakraniellen Druckanstieg und Abfall des Perfusionsdrucks steigt der systemische arterielle Druck an. Der Hirndruck sinkt in der Folge durch langsame Liquorresorption wieder ab, und es kommt zu einer kompensatorischen postischämischen Hyperämie, die mehrere Tage dauern kann" (8).

Most common sites of intracranial saccular aneurysms

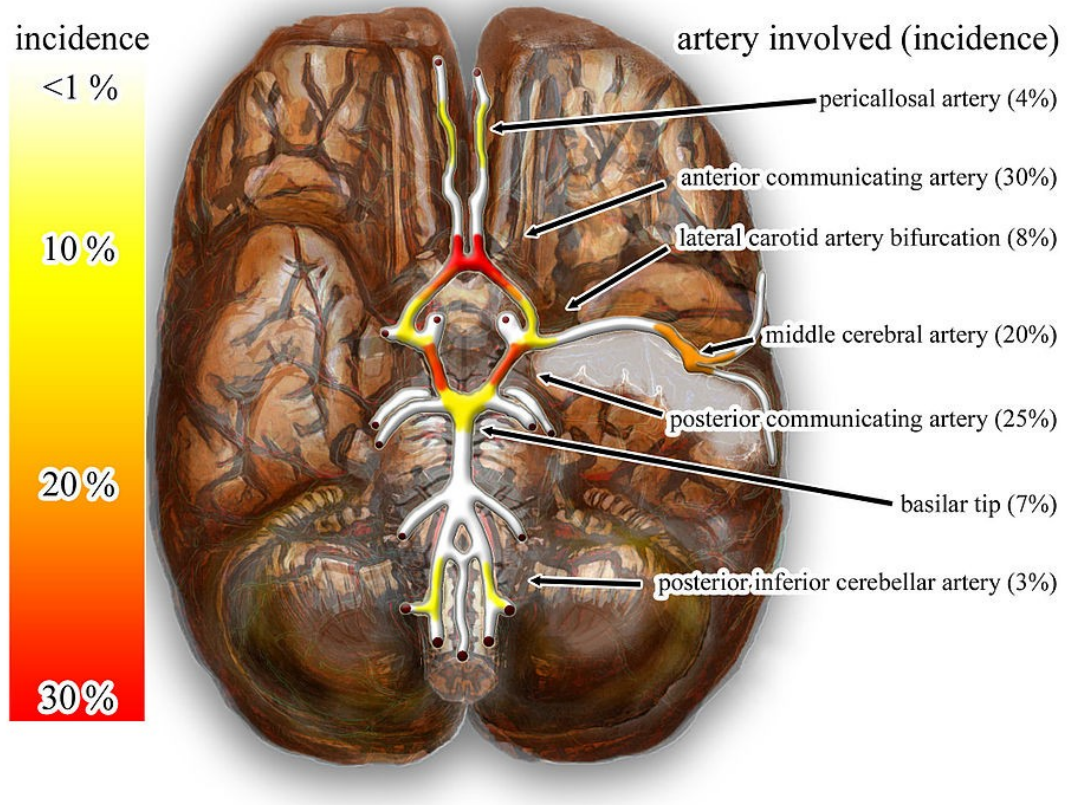


Abb.1. Die häufigsten Lokalisationen von intrakraniellen Aneurysmen (9)

1.3 Risikofaktoren

Je größer ein Aneurysma ist, desto höher ist das Risiko einer Ruptur und aSAB. Wenn das Aneurysma weniger als 7mm Durchmesser hat, dann liegt das Rupturrisiko zwischen 0-1% pro Jahr. Das Rupturrisiko liegt schon zwischen 5-6 % pro Jahr, wenn der Durchmesser des Aneurysmas mehr als 25 mm beträgt (10). Nikotinabusus ist ein wichtiger Risikofaktor für die Aneurysmaruptur und kann 20% aller aSAB erklären (11)(12). Ein Alkoholkonsum vom 100-299 g pro Woche erklärt ca. 11%, ein Konsum von mehr als 300g pro Woche 21% der Fälle. Hypertonie ist bei 17% der Fälle zurechenbar (11).

11% der aSAB sind familiär bedingt. Bei etwa 10% kann ein zerebrales Aneurysma bei einem Screening gefunden werden, wenn zwei oder mehr Angehörige betroffen sind (13).

"Das Risiko einer Gefäßaneurysmaruptur ist auch bei PatientInnen mit hereditärer polyzystischer Nierenerkrankung, Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom und fibromuskulärer Dysplasie erhöht" (8).

1.4 Klinik der Subarachnoidalblutung

Plötzliche, ungewohnt starke Kopfschmerzen sind Leitsymptom der SAB, (PatientInnen beschreiben diese Schmerzen als "so stark wie nie zuvor"). Diese Schmerzen können auch als "Vernichtungskopfschmerzen" beschrieben werden (14). Kopfschmerzen können in 1/3 der Fälle das einzige Symptom sein (15). Sie sind normalerweise diffus, können aber auch nur frontal oder okzipital lokalisiert sein. Leichtere Episoden von Kopfschmerzen können den Vernichtungskopfschmerzen 1-2 Wochen vorangehen (16). Diese Prodromi können auf eine sog. Warnblutung, auf eine leichte aSAB oder die Größenzunahme eines Aneurysmas hinweisen (8).

Meistens leiden die PatientInnen mit aSAB unter Erbrechen (70%); dies ist allerdings kein charakteristisches Zeichen der aSAB, weil fast die Hälfte der PatientInnen mit Kopfschmerzen aus anderen Gründen erbrechen (14). Meningismus ist ein wichtiges Symptom und kann erst 3-12 Stunden später auftreten. Wenn dieses Symptom fehlt, kann die Diagnose aSAB nicht ausgeschlossen werden.

2/3 der PatientInnen haben ein getrübtetes Bewusstsein; etwa die Hälfte fällt ins Koma (16). PatientInnen können fokale neurologische Ausfälle zeigen. Diese Ausfälle treten auf, wenn das Aneurysma auf Hirnnerven drückt oder es zu Parenchymblutungen kommt (16). Der Grad einer aSAB wird mit der Hilfe der Hunt und Hess-Skala (17) oder der Skala der "World Federation of Neurological Surgeons" (WFNS) erfasst (18).

Grad	Neurologischer Befund
1	Asymptomatisch oder leichte Kopfschmerzen und/oder Meningismus
2	Starke Kopfschmerzen und/oder Meningismus. Keine neurologischen Defizite außer Hirnnervenparese
3	Somnolenz. Minimales neurologisches Defizit
4	Sopor/Stupor. Mäßige bis schwere Hemiparese. Beginnende Dezerebrationssymptomatik, vegetative Störungen
5	Tiefes Koma. Dezerebrationszeichen

Tabelle 1. Hunt und Hess-Skala (1968)(17)

Grad	Glasgow Coma Scale (GCS)	Motorische Defizite
1	15	nein
2	13-14	nein
3	13-14	ja
4	7-12	ja/nein
5	3-6	ja/nein

Tabelle 2. World Federation of Neurological Surgeons SAB Grad Skala(18)

1.5 Diagnostik der SAB

Ein Nativ-CT ist die Untersuchung erster Wahl bei Verdacht auf SAB (Abb.2). Die Menge des Blutes und die Zeit nach Einsetzen der Blutung sind wichtige Faktoren für die Nachweisbarkeit, um die SAB festzustellen. Am ersten Tag ist eine frische Blutung bei 95% der PatientInnen nachweisbar, dieser Prozentsatz fällt mit der Zeit (2). Nach 5-7 Tagen sind bereits 50% der SAB im CT nicht mehr nachweisbar. Die CT kann auch frühe Komplikationen wie Parynchemeinblutungen, ein intrazerebrales Hämatom oder ein zerebrales Ödem zeigen. Eine radiologische Klassifikation erfolgt nach der Fisher-Skala. Diese Skala hilft die Häufigkeit der späteren Vasospasmen zu prognostizieren (19).

Grad	Blutansammlung im CT	Risiko für Vasospasmus
1	Kein Hinweis auf subarachnoidales Blut	Gering
2	Subarachnoidale Blutung von weniger als 1mm Dicke	Gering
3	Subarachnoidale Blutung von mehr als 1 mm Dicke	Hoch
4	Intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutung mit geringgradiger oder diffuser Subarachnoidalblutung	Gering

Tabelle 3: Grading nach Fisher (1980) (19)

Wenn die CT nicht eindeutig ist, muss eine Lumbalpunktion erfolgen (Abb.3). Ein wasserklarer Liquor schließt eine SAB aus (20). Bei 95% der PatientInnen mit SAB kann im Liquor frisches Blut nachgewiesen werden (4).

Mit Hilfe der CT-Angiographie kann man die Lokalisation und die Morphologie des Aneurysmas nachweisen (21). In fast 15% der Fälle kann die Angiographie nicht die Blutungsquelle zeigen, dann verbessert eine Wiederholung der Untersuchung nicht die Sensitivität. Da die Gefahr besteht, dass ein thrombosiertes Aneurysma nachbluten kann, muss die Angiographie nach 14 Tagen erneut durchgeführt werden (8).

Ein MRT hat in der Akutphase aufgrund der langen Untersuchungszeit keinen Vorteil im Vergleich zum CT. Die MR-Angiographie kann bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelallergie verwendet werden; ein Herzschrittmacher ist oft eine MRT-Kontraindikation.

Die MRA eignet sich gut für das nicht-invasive Screening von Familien mit positiver Familienanamnese (8)(22).



Abb. 2: CT-Untersuchung des Gehirns: Subarachnoidalblutung (23)



Abb. 3: Lumbalpunktion (24)

1.6 Therapie

Es ist besonders wichtig, dass gerade das präklinisch tätige Rettungsdienstpersonal mit der typischen Symptomatik vertraut ist, da in zwei Dritteln aller Subarachnoidalblutungen der Erstkontakt zwischen den PatientInnen und dem Rettungsdienst stattfindet. Der anschließende Transport sollte möglichst rasch und ohne Zeitverlust erfolgen (25).

Wenn der Patient wach bleibt und an Kopfschmerzen leidet, sollte er in einem ruhigen, dunklen Zimmer unter Bettruhe kontrolliert werden. Für die Kopfschmerzbehandlung eignen sich Paracetamol und Opiate, bei Agitiertheit ist eine Sedierung erforderlich. Der arterielle Blutdruck sollte im Normalbereich bzw. bei Hypertonikern möglichst nahe am Normalbereich eingestellt werden. Bei PatientInnen mit manifester Epilepsie ist ein Anfallsprophylaxe notwendig. Bei komatösen PatientInnen müssen Intubation und mechanische Beatmung durchgeführt werden. Bei massiver SAB mit Ventrikeleinbruch, akutem Hydrozephalus oder intrazerebralem Hämatom muss eine externe Ventrikeldrainage gelegt werden. Hat sich ein lebensgefährliches Hämatom ausgebildet und der Hirndruck steigt zu hoch an, kann eine Kraniotomie erforderlich werden (8).

Eine frühzeitige Therapie mit neurochirurgischem Clipping oder neuroradiologischer Intervention mit Coiling verhindert Nachblutungen und ermöglicht sicheres und effektives Management bei Vasospasmen. Chirurgische Eingriffe sind bei Hirnödemen erschwert. In der Vergangenheit wurden frühe chirurgische Eingriffe bei niedrigerem Schweregrad der neurologischen Symptome empfohlen. Heute wird auch bei hochgradigen neurologischen Defiziten operiert (26)(27)(28).

Eine Analyse von 230 rupturierten Aneurysmen über einen Zeitraum von 11 Jahren zeigte, dass frühes Clipping oder Coiling zu einem besseren Outcome führte (29).

Die Studie "International Subarachnoid Aneurysm Trial" (ISAT), die an 2143 PatientInnen (von 2500 in Frage kommenden) die Ergebnisse des neurochirurgischen Clipping mit jenen des endovaskulären Coiling an 49 Zentren verglichen hat, zeigte, dass Coiling im Vergleich mit Clipping ein niedrigeres Risiko aufweist. 30,9% der neurochirurgisch mit Clipping versorgten PatientInnen und

23,5% PatientInnen nach endovaskulärem Coiling waren nach einem Jahr verstorben oder pflegebedürftig. Die Nachblutungsrate nach einem Jahr war jedoch in der Coiling-Gruppe mit 2.6% höher als in der Clipping Gruppe mit 1%. Ein 5-Jahres-Follow-Up der Ergebnisse der ISAT-Studie 2009 zeigte eine mit 11% etwas niedrigere Mortalität bei Zustand nach Coiling im Vergleich mit 14% nach Clipping (30).

Die Therapie eines Aneurysmas sollte also zwischen Neurochirurgen und Neuroradiologen besprochen werden. Dies kann im Rahmen eines Gefäßboards erfolgen (7).

Vor dem Hintergrund dieser feinen Balance zwischen Anwendungssicherheit und Dauerhaftigkeit der Therapie wurden Versuche unternommen, Untergruppen von PatientInnen zu identifizieren, die idealerweise mit endovaskulären oder mikrochirurgischen Techniken behandelt werden sollten (31).

Endovaskuläres Coiling

-PatientInnen mit klinisch schlechtem Bild profitieren offenbar von endovaskulärem Coiling, insbesondere in der Altersgruppe über 70 Jahre, da bei fortgeschrittenem Alter die Langzeitstabilität weniger stark wiegt. Dennoch sollten PatientInnen mit klinisch schlechtem Bild unbedingt in Zentren behandelt werden, die beide Modalitäten anbieten.

-Die endovaskuläre Behandlung von Aneurysmen des hinteren Kreislaufs setzt sich aufgrund zahlreicher Beobachtungsstudien durch.

-Eine Metaanalyse zeigte beim Coiling von Basilarisspitzenaneurysmen eine Mortalitätsrate von 0,9% und ein Risiko von Langzeitkomplikationen von 5,4%.

-PatientInnen, die sich während der vasospastischen Phase in Behandlung begeben, insbesondere bei gesichertem Vasospasmus, sollten (abhängig von der Lage des Aneurysmas und dessen Bezug zum Spasmus) eher auf endovaskulärem Weg behandelt werden (31).

Neurochirurgisches Clipping:

- PatientInnen mit einem intraparenchymalen Hämatom >50ml weisen eine höhere Inzidenz eines schlechten Krankheitsverlaufs auf; eine Entfernung des Hämatoms innerhalb von 3,5h führt bei dieser Untergruppe zu einem besseren Verlauf, was für eine mikrochirurgische Behandlung bei den meisten PatientInnen mit großen parenchymalen Gerinnseln spricht (31).

Die endovaskuläre Therapie hat eine hohe Rekanalisierungsrate, besonderes bei großen Aneurysmen (über 25mm). Es können Komplikationen auftreten, z.B. distale Gefäßverschlüsse, die sich wegen freigesetzter Thromben aus dem Aneurysma bilden können. In 2-3% kommt es zur Aneurysmaruptur, dieses kann aber fast immer unmittelbar ausgeschaltet werden (7). Die endovaskuläre Behandlung hat folgende Vorteile im Vergleich mit der neurochirurgischen Operation: geringere Invasivität, schnellere Behandlung, raschere Rehabilitation der PatientInnen und eine steilere Lernkurve seitens der TherapeutInnen (32). Nachteile der endovaskulären Therapie sind, dass die Langzeitprognose noch nicht bekannt ist und spasmogenes Blut, das nicht entfernt wird, zu Vasospasmen führen kann. Weitere Nachteile sind die Strahlenbelastung, Kontrastmittelgabe und die Notwendigkeit einer Antikoagulation (33).

Abhängig vom Schweregrad der aSAB ist oftmals die cerebrale Autoregulation gestört. PatientInnen mit gestörter Autoregulation des Gehirns haben ein erhöhtes Risiko für ischämische Insulte nach SAB. Bei diesen PatientInnen hängt die Gehirnperfusion direkt vom mittleren arteriellen Druck ab. Das therapeutische Ziel ist daher, den transmuralen Druckgradienten (transmural pressure gradient, TMPG) und somit den cerebralen Perfusionsdruck aufrecht zu erhalten. Ein plötzlicher Anstieg des arteriellen Blutdrucks verändert bei gleichzeitiger Abnahme des intrakraniellen Drucks den transmuralen Druckgradienten (TMPG) und kann zu einer Aneurysmaruptur führen. Bei PatientInnen mit Liquordrainage ist die Eröffnung der Dura der optimale Zeitpunkt, um das Drainageventil zu öffnen. Dies verhindert eine zu rasche Abnahme des intrakraniellen Drucks und Veränderung des transmuralen Druckgradienten. Dabei ist eine sanfte Einleitung und Erhaltung der Anästhesie nötig. Der Blutdruck sollte konstant gehalten und mögliche Schwankungen, z.B. bei Einleitung, Intubation oder chirurgischer Manipulation,

vermieden werden. Eine arterielle Leitung und ein großlumiger (zentral-) venöser Katheter sollten vorhanden sein (26).

Die Anforderungen und Prinzipien des anästhesiologischen Managements sind sowohl beim endovaskulären Coiling als auch beim neurochirurgischen Clipping gleich. Cerebraler Perfusionsdruck und transmuraler Druckgradient müssen aufrecht erhalten werden. Bei kritischen Manövern muss eine ausreichende Relaxation gegeben sein (34).

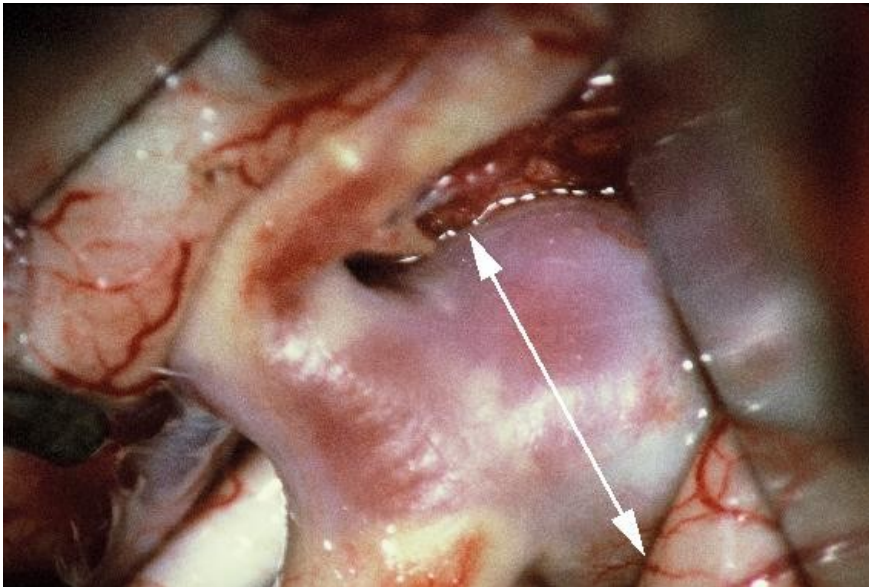


Abb. 4: Aneurysma vor Therapie(35)

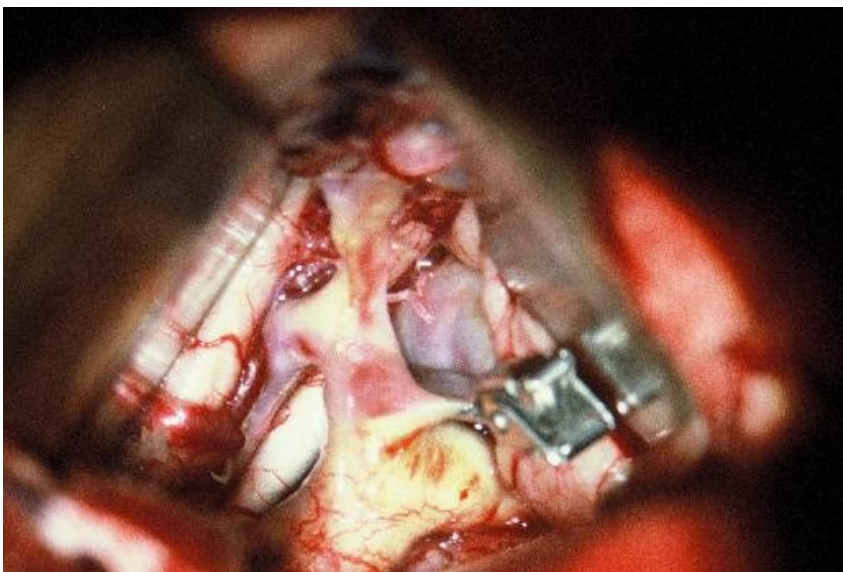


Abb.5: Zustand nach Clipping(36)

Nach der operativen oder endovaskulären Behandlung des Aneurysmas beschränkt sich die weitere Therapie auf die Prophylaxe und Behandlung möglicher Komplikationen. Die PatientInnen müssen auf der Intensivstation oder neurochirurgischen Überwachungsstation weiterbehandelt werden. Es ist wichtig, den Blutdruck (systolisch mehr als 120mm Hg) und den Volumenstatus (ZVD 12 bis 15 mm Hg) einzustellen.

Therapeutische Hypothermie: Hierbei wird die Körpertemperatur auf 33-35°C gesenkt. Peterson et al. fanden in 8 randomisierten, kontrollierten Studien mit 1339 PatientInnen mit traumatischer Gehirnschädigung eine Reduktion des Mortalitätsrisikos und eine Verbesserung des neurologischen Outcomes bei therapeutischer Hypothermie für mehr als 2 Tage. Die prophylaktische Hypothermie zeigt im Vergleich zur Normothermie ein besseres Outcome bei PatientInnen mit traumatischen Hirnschäden. In Bezug auf PatientInnen mit aSAB gibt es noch keine belastbaren Daten zur therapeutischen Hypothermie; im Rattenmodell zeigte sich aber eine Reduktion des Gehirnödems bei SAB, sodass ein analoger Benefit angenommen werden kann. Nachteile der Hypothermie sind andererseits Elektrolytstörungen und ein erhöhtes Infektionsrisiko. Insbesondere in Kombination mit Barbituraten ist das Risiko für Pneumonien erhöht (37).

Eine Kohorte von 100 PatientInnen mit therapierefraktärer Hirndrucksteigerung nach aSAB wurde über 7 Tage mit therapeutischer Hypothermie behandelt. Nach einem Jahr zeigten 35,6% ein gutes neurologisches Outcome. 93% hatten hingegen zumindest eine schwere Nebenwirkung im Verlauf wie Elektrolytstörungen, Pneumonie, Thrombozytopenie oder septischer Schock. Sechs PatientInnen verstarben infolge von respiratorischem oder Multiorganversagen (38).

Intraoperatives Neuromonitoring mittels Elektroenzephalographie (EEG), somatosensorischen evozierten Potenzialen (SSEP), auditorisch evozierten Hirnstammpotenzialen (BAEP) wird in der Aneurysmachirurgie angewandt, der Einfluss auf das Outcome ist aber noch unklar (39). Diese Neuromonitoringtechniken können z.B. Hinweise auf falsch positionierte Clips geben (26).

1.7 Komplikationen nach Subarachnoidalblutung

Bei 79% der PatientInnen bildet sich während des Krankenhausaufenthaltes mindestens eine Komplikation aus und 55% der PatientInnen entwickeln 2 oder mehr Komplikationen. Fieber tritt bei 54% der Betroffenen auf, eine Anämie bei 36%, Hyperglykämie bei 30% und Hypertonie bei 27%.

Zu einer Hybernatriämie (>145 mmol/L) kommt es in 22% der Fälle. Arrhythmien, Lungenödem, Pneumonie und Hypotonie sind weitere typische Komplikationen. Insbesondere Fieber, Anämie und Hyperglykämie sagen einen schlechten Verlauf voraus (40).

1.7.1 Rezidivblutung

Eine Nachblutung des Aneurysmas ist mit einer hohen Mortalitätsrate und einer schlechten Prognose hinsichtlich der funktionellen Wiederherstellung bei Überlebenden assoziiert. Das Nachblutungsrisiko ist in den ersten 2 bis 12 Stunden am höchsten; die meisten Nachblutungen treten nach 2 Stunden (77%) und oft auch schon während des Transports auf (41).

Es sind Häufigkeitsraten zwischen 4% und 13,6% in den ersten 24h dokumentiert (31). Innerhalb der ersten sechs Monate erleiden 50% aller PatientInnen eine Rezidivblutung (42).

Zu den Faktoren, die eine Nachblutung begünstigen, zählen: eine längere Zeitspanne bis zur Erstbehandlung, ein schlechter neurologischer Status bei der Aufnahme, anfängliche Bewusstlosigkeit, vorausgegangene Sentinel-Kopfschmerzen (starke Kopfschmerzen >1h mit negativer SAB-Diagnose), größere Aneurysmen und u.U. ein systolischer Blutdruck >160mm Hg (31).

Medizinische Maßnahmen zur Nachblutungsprävention nach aSAB: Empfehlungen

1. Zwischen erstmaligem Auftreten der Symptome einer aSAB und Ausschaltung des Aneurysmas sollte der systemische Blutdruck mit einem titrierbaren Mittel eingestellt werden, um einerseits das Risiko eines Schlaganfalls oder einer

hypertensionsbedingten Nachblutung zu senken und um andererseits die Aufrechterhaltung der zerebralen Perfusion sicher zu stellen.

2. Bisher gibt es keine weitergehende Empfehlung zur Einstellung des Blutdrucks, allerdings scheint eine Absenkung auf <160mm Hg systolisch angemessen.

3. Bei PatientInnen, deren Aneurysma nicht umgehend ausgeschaltet werden kann und die ein erhöhtes Risiko einer Nachblutung aufweisen, empfiehlt sich (wenn keine schwere Kontraindikation vorliegt) die kurzzeitige Therapie (<72h) mit Tranexamsäure oder Aminocaproinsäure, um das Risiko einer frühen Nachblutung zu senken (31).

1.7.2 Vasospasmus

Ein zerebraler Vasospasmus, definiert als eine Verengung der intrakraniellen hirnversorgenden Arterien, ist eine häufige Komplikation der SAB. Der Vasospasmus beginnt normalerweise zwischen dem 3. und 5. Tag und äußert sich meist zwischen dem 5. und 14. Tag. Er bildet sich innerhalb von 2-4 Wochen zurück (42).

Ein zerebraler Vasospasmus ist sehr ernste Komplikation, die eine hohe Morbidität und Mortalität aufweist. Die Pathogenese des zerebralen Vasospasmus ist nicht restlos geklärt und ist multifaktoriell. Es gibt wichtige Risikofaktoren und Hinweise, die helfen, einen Vasospasmus zu erkennen und somit einen schnelleren Behandlungsbeginn ermöglichen. Wenn das Blutgerinnsel in der CT erkennbar ist, ist dies ein wichtiger Risikofaktor für einen Vasospasmus. Studien zeigen, dass SAB Grad 3-4 im CT (nach Fisher), Nikotinabusus, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie im EKG Risikofaktoren für einen Vasospasmus sind. Es findet sich eine Korrelation zwischen der Menge an Subarachnoidalblut und dem Auftreten von Vasospasmen. Für CT-Bewertungen wird die Fisher-Skala am häufigsten verwendet (43).

Frühere Studien gingen davon aus, dass Vasospasmen mit dem Ausmaß der Ischämie korrelieren, da infolge einer Gefäßeinengung der Perfusionsdruck hinter der Einengung abnimmt. Dieser Zusammenhang ist nicht immer signifikant, weil

sogar schwere angiographische Vasospasmen nicht immer mit einem ischämischen Infarkt einhergehen (44).

Die American Cooperative Aneurysma Study berichtet über das Auftreten eines angiographischen Vasospasmus in über 50% der Fälle, jenes eines symptomatischen Vasospasmus in 32% bei PatientInnen mit rupturiertem intrakraniellm Aneurysma (45).

Zur Prophylaxe ischämischer neurologischer Defizite wird ein Kalziumkanalblocker aus der Gruppe der Dihydropyridine, z.B. Nimodipin 60 mg alle 4 Stunden p.o. empfohlen; dies ist gut verträglich, reduziert den zerebralen Infarkt und verbessert das Outcome nach aSAB. Wenn eine orale Gabe nicht möglich ist, kann die Verabreichung parenteral erfolgen (46)(47).

Es ist hinlänglich erwiesen, dass nach früher operativer Aneurysmathherapie die PatientInnen zur Volumendepletion tendieren und eine Hypovolämie vermieden werden sollte.

Zumindest sollte isotone Flüssigkeit täglich infundiert werden. Es gibt auch Hinweise, dass kolloidale Infusionen (z.B. Albumin) einen positiven Effekt haben. Bluttransfusionen zeichnen für eine höhere Wahrscheinlichkeit für Vasospasmen und eine schlechte Prognose verantwortlich. Daher nimmt man an, dass Anämie ein Cofaktor ist, der zur Morbidität im Zusammenhang mit SAB beiträgt. Es gibt keinen Konsens über den optimalen Hb-Wert für SAB-PatientInnen in Hinblick auf Viskosität des Blutes, Hämatokrit und Sauerstoffversorgung des Gehirns. Generell wird aber ein Wert über 9mg/dl als sinnvoll angesehen. Der Blutdruck sollte im normotensiven bis leicht hypertensiven Bereich liegen; vorausgesetzt, dass das Aneurysma repariert wurde. Manche PatientInnen können daher eine niedrige Dosis von Vasopressoren benötigen. Für PatientInnen mit externen Ventrikeldrainagen ist der zerebrale Perfusionsdruck wichtiger (48).

Diese Therapiestrategie soll den cerebralen Blutfluss über eine Steigerung des intravaskulären Volumens und eine Senkung der Blutviskosität erhöhen. Eine Hypertension kann alleine über Volumenexpansion oder in Kombination mit Vasopressoren wie Phenylephrin oder Dopamin erreicht werden. Eine Erhöhung des Blutvolumens kann die kardiale Auswurfleistung erhöhen, was zu erhöhtem Gefäßwiderstand führt, und den cerebralen Blutfluss in hypoperfundierten Arealen erhöhen kann. *Sen et al.* empfehlen einen Hämatokrit zwischen 30-35 Prozent, um

die Balance zwischen Sauerstofftransportkapazität und Blutviskosität zu halten (49).

Die Triple-H-Therapie birgt jedoch eine potenziell höhere Morbidität durch Lungenödem, Hyponatriämie, intrazerebrale Blutung oder Hirnödem (50).

Aufgrund der Wirksamkeit von Kalziumkanalblockern bei der Behandlung der aSAB wurde auch der Effekt von Magnesium untersucht, da dieses an spannungsabhängige Kalziumkanäle bindet und die Kontraktion der glatten Muskulatur hemmt. Außerdem kann Magnesium neuroprotektive Effekte aufgrund der Hemmung der Glutamatfreisetzung haben (49).

1.7.3 Hydrozephalus

Ein Hydrozephalus infolge von SAB entwickelt sich bei 6 - 67% der Fälle. Man unterscheidet zwischen akutem (0-3 Tage nach SAB), subakutem (4-13 Tage nach SAB) und chronischem Hydrozephalus (14Tage nach SAB) (51).

Mehrere Mechanismen können die Entwicklung eines Hydrozephalus bei PatientInnen mit SAB erklären. Einige Theorien beziehen sich auf eine Veränderung des Liquor cerebrospinalis. Danach kann ein Hydrozephalus durch Obstruktion des Ventrikelsystems entstehen, wenn Adhäsionen oder Koagel die Liquorzirkulation beeinträchtigen. Andererseits kann die Liquorresorption gestört sein, vor allem im Bereich der Pacchionischen Granulationen (Granulationes arachnoideales).

Risikofaktoren sind: hohes Alter, arterieller Hypertonus, Ventrikeleinbruch oder diffuse SAB, posteriore Lokalisation der Blutung, fokale Ischämie, weite Ventrikel zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie ein hoher Hunt-und-Hess-/Fisher-Index. Rezidivierende Hämorrhagie und weibliches Geschlecht sind ebenfalls assoziiert mit der Entwicklung eines Hydrozephalus bei PatientInnen mit SAB (51).

Die Diagnose stellt man in der Regel mittels CT (Größenzunahme der inneren Liquorräume, vor allem der Temporalhörner). Bei persistierender Liquorzirkulationsstörung kann eine externe Ventrikeldrainage erforderlich sein. Der Liquor kann auch über eine lumbale Drainage abgelassen werden, mit max. 150mL/24h (34).

Wenn sich nach dieser Maßnahme die Ventrikelweite wieder vergrößert, wird ein permanenter ventrikulo-arterialer oder -peritonealer Shunt notwendig (4).

Risikofaktoren für die Notwendigkeit eines Shunts sind:

1. hohes Alter,
2. weibliches Geschlecht,
3. hoher Hunt&Hess/Fisher-Index,
4. dickes subarachnoidales Blut,
5. Ventrikeleinbruch,
6. radiologischer Hydrozephalus,
7. posteriore Aneurysmalokalisation,
8. klinischer Vasospasmus,
9. Zustand nach endovaskulärer Therapie

<i>Hunt und Hess-Grad</i>	Score
1-2	0
3-4	5
<i>Geschlecht</i>	
männlich	0
weiblich	1
<i>Alter</i>	
0-50	0
> 50	3
<i>Lokalisation des Aneurysma</i>	
distal hintere Zirkulation	3
andere	0
<i>CT-Ergebnisse</i>	
Intraventrikuläre Blutung, dickes subarachnoidales Blut	3
andere	0

Tab. 4: Bewertungstabelle für die Vorhersage eines Shunt-abhängigen Hydrozephalus (51)

Es ergibt sich somit ein Score zwischen 1 und 15; PatientInnen mit einem Score über 11 haben ein signifikant höheres Risiko einer Shuntabhängigkeit (51). Eine Abnahme der Ventrikelweite nach extraventrikulärer Drainage war ein Prädiktor für erfolgreiche Ventrikeldrainage (VP-Shuntanlage) im Verlauf bei PatientInnen mit posthämorrhagischem Hydrozephalus nach SAB. Möglicherweise können so PatientInnen identifiziert werden, die von der Anlage eines permanenten Shunts mit einfachem Ventil profitieren, und Komplikationen in Zusammenhang mit komplexen Ventilen vermieden werden (52).

1.7.4 Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist definiert als eine Serumnatriumkonzentration von unter 135mmol/L. Sie ist die häufigste Elektrolytstörung in der klinischen Praxis (53). Die Wasserhomöostase steht in engem Zusammenhang mit der Serumosmolarität und der Natriumkonzentration, und wird über Wasseraufnahme (Durst), ADH (Arginin-Vasopressin) und die Nieren kontrolliert.

Die Hauptdeterminanten der Plasmaosmolarität sind Na⁺ und Anionen wie Bicarbonat und Chlorid. Die normale Plasmaosmolarität beträgt zwischen 275 und 295 mosm/L.

Diese Gesamtkonzentration der Anionen und Kationen wird näherungsweise wie folgt berechnet:

$$2 \cdot (\text{Na}^+ \text{ mmol/L} + \text{K}^+ \text{ mmol/L}) + \text{Urea mmol/L} + \text{Glu mmol/L}$$

Wenn die Plasmaosmolarität ansteigt, wird antidiuretisches Hormon (ADH, auch Arginin-Vasopressin), ein Nichtpeptidhormon, welches im Hypothalamus synthetisiert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert wird, freigesetzt und das Durstgefühl aktiviert.

ADH bindet an den V2-Rezeptor der renalen Sammelrohre, was die Synthese von cAMP stimuliert, welches die Proteinkinase A aktiviert. Diese bewirkt eine Phosphorylierung des Aquaporin-2-Wasserkanals. Aquaporine (AQP) sind Proteine, die Kanäle in der Zellmembran bilden, die den Durchtritt von Wasser erleichtern. Die Phosphorylierung bewirkt die Bewegung der

intrazytoplasmatischen Aquaporine 2 in die apikale Zellmembran, was die Rückresorption von Wasser in den Tubulus erlaubt.

Bei gesunden Individuen bewirkt eine große Wasserzufuhr ein akutes Absinken der ADH-Sekretion und infolgedessen die Ausscheidung großer Mengen niedrig konzentrierten Urins.

Bei intakter Konzentrationsregulation können die Nieren bis zu 10L pro Tag ausscheiden, was zu einer minimalen Urinkonzentration von $<100\text{mosm/L}$ führt und vor Hyponatriämie schützt. Daher verursacht die Aufnahme großer Wassermengen zwischen 10-15L normalerweise keine Hyponatriämie. Darüber ist der renale Verdünnungsmechanismus überfordert.

Das RAAS reguliert auch über den Effekt auf Aldosteron die Na^+ -Konzentration. Das Mineralocorticoidhormon Aldosteron stimuliert die Natriumrückresorption im distalen Nephron und dem distalen Kolon über den amiloridabhängigen Natriumkanal und die Na^+/K^+ -ATPase, die Na^+ -Pumpe. Die Harnausscheidung von Na^+ kann von 1 mmol/d bis zu 400 mmol/d betragen, abhängig von der aufgenommenen Natriummenge (54).

Klassifikation der Hyponatriämie:

- akut ($<48\text{h}$)
- chronisch ($\geq 48\text{h}$)

Die Gehirnzellen beginnen anzuschwellen, wenn Wasser aufgrund eines Gradienten der effektiven Osmolarität zwischen Gehirn und Plasma vom extrazellulären ins intrazelluläre Kompartiment wechselt. In der Regel ist dies der Fall, wenn sich eine Hyponatriämie akut entwickelt, und das Gehirn zu wenig Zeit hat, sich auf die hypotone Umgebung einzustellen. Mit der Zeit reduziert das Gehirn die Anzahl der osmotisch aktiven Partikel in den Zellen (z.B. K^+), um das Volumen wiederherzustellen. Dieser Prozess dauert zwischen 24 und 48h.

Symptome bei Hyponatriämie zeigen sich bei mittelschwerer Hyponatriämie ($130\text{-}120\text{mmol/L}$) als Übelkeit ohne Erbrechen, Verwirrungszustände und Kopfschmerzen.

Bei schwerer Hyponatriämie ($<120\text{mmol/L}$) können zusätzlich Erbrechen, kardiorespiratorische Dysregulation, Somnolenz, Krampfanfälle und Koma auftreten (53).

Einteilung der Hyponatriämie in euvolämische, hypo- und hypervolämische Hyponatriämie:

Hypovolämische Hyponatriämie:

reduziertes EZV, renaler Natrium- und Flüssigkeitsverlust, Harnnatrium >20mmol/d

Ursachen:

- Diuretika
- Salzverlust durch Nephropathie
- cerebraler Salzverlust
- Mineralocorticoidmangel / Nebenniereninsuffizienz
- Renale tubuläre Azidose

Extrarenaler Natrium- und Wasserverlust mit renaler Kompensation: Harnnatrium <20mmol/d

Ursachen:

- Verbrennungen
- gastrointestinaler Verlust durch Erbrechen oder Durchfälle
- Pancreatitis
- Blutverlust
- Ileus
- Peritonitis

Hypervolämische Hyponatriämie:

erhöhtes IZV und EZV bei reduziertem arteriellem Blutvolumen

Ursachen:

- Dilatative Kardiomyopathie
- Leberzirrhose
- Nephrotisches Syndrom

Euvolämische Hyponatriämie:

erhöhtes IZV und EZV ohne Ödeme

Ursachen:

- Thiaziddiuretika

- SD-Unterfunktion
- NN-Insuffizienz
- SIADH (Neoplasien, ZNS-Störungen, Medikamente/Drogen, Lungenerkrankungen, postoperativer Zustand, HIV, Infektionen, GBS, akute intermittierende Porphyrrie)
- Mangelnde Elektrolytaufnahme diätetisch: Polydipsie(54)(41)

Pathophysiologie des Hirnödems und Adaptationsmechanismen bei Hyponatriämie: Die "Osmotische Theorie"

Unter Normalbedingungen ist die Gehirnosmolarität in Homöostase mit der extrazellulären Osmolarität (Abb.6a). Bei Hyponatriämie verursacht das Absinken der Plasmaosmolarität (mit Ausnahme der seltenen nicht hypoosmotischen Hyponatriämie) eine Flüssigkeitsverschiebung in die Hirnzellen als Folge des osmotischen Gradienten, was zum Hirnödem führt (Abb.6b).

Von der Hirnschwellung am meisten betroffen sind die Astrozyten, gliale Zellen, welche als Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke eine fundamentale Bedeutung für die Regulation der Flüssigkeits- und Elektrolytkonzentration im EZR des Hirns haben. Gliazellen schwellen bei hypoosmolarem Stress mehr als die Neuronen, weil die Astrozyten spezifische Wasserkanäle besitzen, um die Neuronen vor übermäßigem Wassereinstrom zu schützen. Neuere Studien zeigen, dass die Gliazellen zahlreiche Aquaporin-Wasserkanäle (vom Typ AQP1 und AQP4) enthalten, welche bei der Entwicklung des Hirnödems durch Hyponatriämie eine entscheidende Rolle spielen dürften. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese Aquaporine ein selektives Anschwellen der Gliazellen bewirken, wobei die Neuronen relativ ausgespart vom Wassereinstrom bleiben. Adaptive Regulationsmechanismen, die der Hirnschwellung entgegen wirken, repräsentieren klassische zelluläre homöostatische Reaktionen, die für das Überleben der Zellen essenziell sind. Veränderungen des Zellvolumens wirken sich auf Funktionen der Zelle wie den Zellzyklus, Proliferation, Apoptose, Erregbarkeit und Metabolismus aus. Die Regulation des Zellvolumens im Gehirn ist gut dokumentiert. Da der Gehirnschädel ein geschlossenes Kompartiment darstellt und er die Expansion des Gehirns limitiert, ist ein adäquater

Regulationsmechanismus zur Reaktion auf eine Hirnschwellung überlebenswichtig.

Der erste adaptative Mechanismus ist eine kompensatorische Verlagerung von interstitieller Flüssigkeit in den Liquorraum und von dort in den venösen Abfluss des Schädels.

Der nächste und nachhaltigere adaptive Mechanismus ist die regulatorische Volumenminderung der Zellen (volume regulatory decrease, VRD) (Abb.6c). So nennt man die Fähigkeit der Hirnzellen, lösliche, osmotisch aktive Teilchen sowie Wasser zu extrudieren und so das Gehirnvolumen zu normalisieren. Der genaue Vorgang, wie die Zellen den Volumenanstieg erkennen und gegensteuern, ist noch nicht vollständig erforscht. Es wird hypothetisch davon ausgegangen, dass dabei ein Membranrezeptor mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität eine Rolle spielt.

In den ersten drei Stunden verlieren die Zellen hauptsächlich anorganische Teilchen wie Na^+ , K^+ und Cl^- , wobei zuerst Na^+ über die Na^+/K^+ -ATPase ausgeschieden wird. Dies ist die wichtigste Gegenmaßnahme gegen das Hirnödem. In weiterer Folge werden auch Ca^{2+} , K^+ und Cl^- und andere osmotisch aktive Teilchen über zelluläre Kanäle ausgeschieden. Diese Mechanismen bewirken 65% der beobachteten Regulation des Gehirnvolumens. Außerdem können noch osmotisch aktive Aminosäuren (Glutamat, Taurin und Glycin) und Myo-Inositol ausgeschieden werden.

Der Efflux osmotisch aktiver organischer Teilchen wird aufrecht erhalten, solange die Hyponatriämie besteht und ist ein wichtiger Regulationsmechanismus bei der chronischen Hyponatriämie (Abb. 7).

Der Anteil organischer Teilchen bei der Regulation des Hirnvolumens unter Hyponatriämie wird auf 35% geschätzt. Einige der organischen Osmolyte wie z.B. Glutamat sind neuroaktiv und können für vorübergehende neurologische Abnormalitäten wie eine reduzierte Krampfschwelle verantwortlich sein. Weiters wird eine Reduktion exzitatorischer Neurotransmitter an den Synapsen vermutet, was die oft bei chronischer Hyponatriämie beobachteten Gangstörungen erklären könnte. Die Volumenregulation des Gehirns ist essenziell, um die verschiedenen klinischen Symptome der Hyponatriämie zu verstehen. Wenn akute Hypoosmolalität die Fähigkeit des Gehirns zur Volumenregulation überfordert

(<48St.), kommt es oft zu einem Hirnödem und die PatientInnen entwickeln schwere neurologische Symptome. Im schlimmsten Fall kann die Hirnschwellung zur Herniation des Hirns und Einklemmung im Foramen magnum führen, was durch Atemlähmung zum Tod führt.

Bei chronischer Hyponatriämie (>48St) ist die Ausscheidung von Elektrolyten und organischen Osmolyten ein sehr wirkungsvoller Mechanismus zur Regulation des Hirnvolumens, weshalb PatientInnen nur milde oder gar keine neurologischen Symptome zeigen.

Für die aktive Therapie der Hyponatriämie ist das Verständnis dieser komplexen Adaptationsmechanismen sehr wichtig. Es kommt zu einer Umkehr der Vorgänge, die als Reaktion auf Hyponatriämie auftreten. Organische Osmolyte müssen wieder hergestellt werden, um weiteren Flüssigkeitsverlust der Zellen zu verhindern. Dieser Vorgang kann mehrere Tage dauern. Eine zu rasche Korrektur der chronischen Hyponatriämie ist gefährlich, da ein inverser osmotischer Gradient entstehen kann, wenn die Fähigkeit der Gehirnzellen zur Wiederaufnahme der verlorenen Osmolyte überschritten wird. Dieser Gradient kann zur Dehydrierung und Demyelinisierung der weißen Hirnsubstanz führen (Abb. 6d). Diese gefährliche Nebenwirkung einer zu raschen Korrektur der Hyponatriämie ist als osmotisches Demyelinisierungssyndrom (ODS) bekannt.

Die Demyelinisierung tritt in erster Linie im Pons auf (zentrale pontine Myelinolyse), wo sie auch im Rahmen von Alkoholintoxikationen beobachtet wird. Darüber hinaus kann es auch zur extrapontinen Myelinolyse speziell in den Basalganglien, dem Cortex, der Capsula interna und dem Corpus geniculatum laterale kommen. Auch beim ODS sind in erster Linie die Astrozyten betroffen. In-vitro-Studien zeigten einen schnellen Zelltod der Gliazellen bei rapider Korrektur der Hyponatriämie.

In Folge der Apoptose der Astrozyten kommt es zum Verlust der Kommunikation mit den Oligodendrozyten, welche für die Myelinisierung essenziell ist. Inflammatorische Reaktionen durch Zytokine und Aktivierung der Mikroglia führen ebenso zur Demyelinisierung (55).

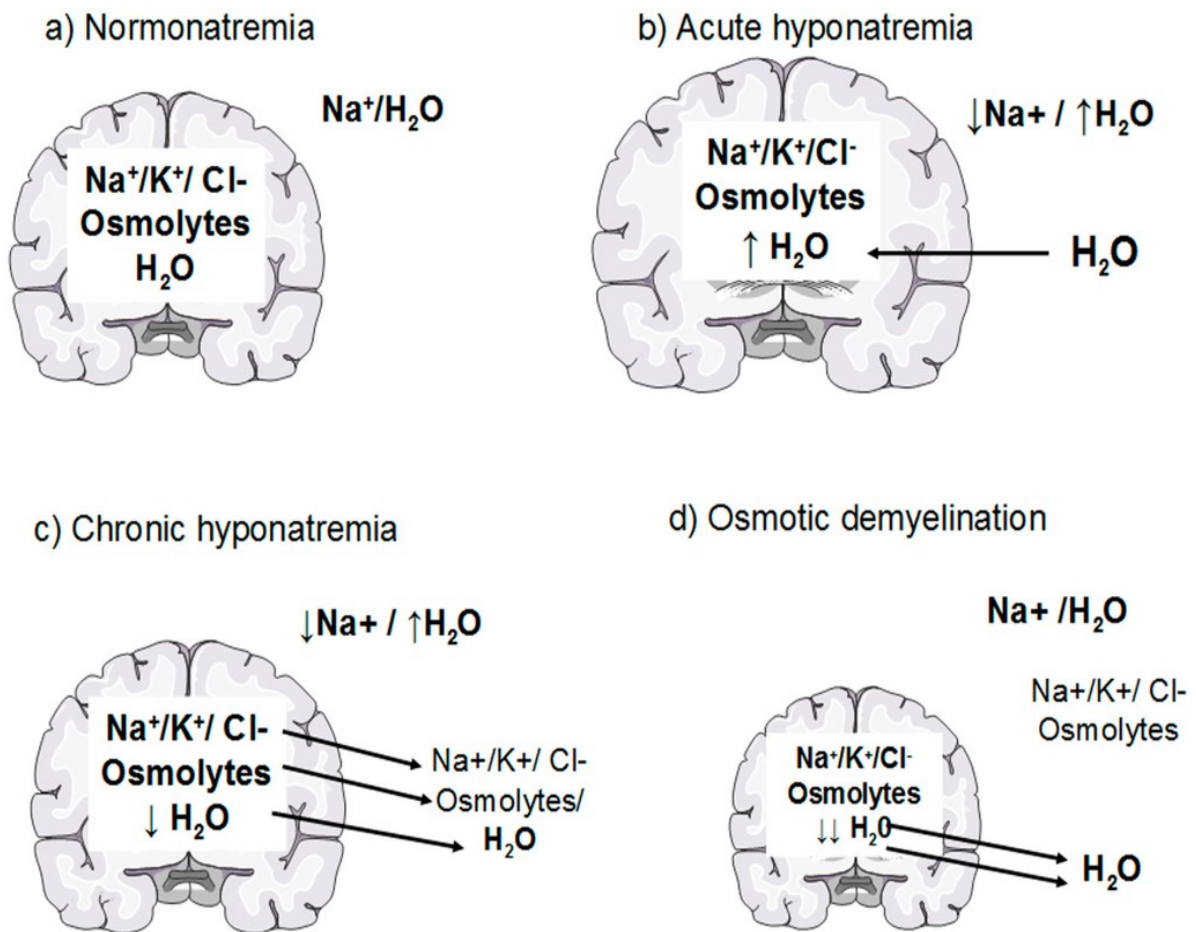


Abb. 6: Effekte der Hyponatriämie auf das Gehirn:

(a) Normonatremie: die Gehirnosmolalität ist im Gleichgewicht mit der Osmolalität der extrazellulären Flüssigkeit. (b) Akute Hyponatriämie: Wasser verlagert sich ins Gehirn infolge des osmotischen Gradienten, was ein Hirnödem zur Folge hat (c) Chronische Hyponatriämie: innerhalb einiger Stunden verlieren die Zellen Elektrolyte (schnelle Adaptation) und später organische Osmolyte (langsame Adaptation); der folglich Verlust des osmotisch gehaltenen Wassers reduziert die Zellschwellung und normalisiert das Hirnvolumen. (d) Osmotische Demyelinisierung: eine zu rasche Korrektur der Hyponatriämie bewirkt einen inversen osmotischen Gradienten und exzessiven Wasserverlust aus den Hirnzellen, was zu Dehydrierung und Demyelinisierung führt (55).

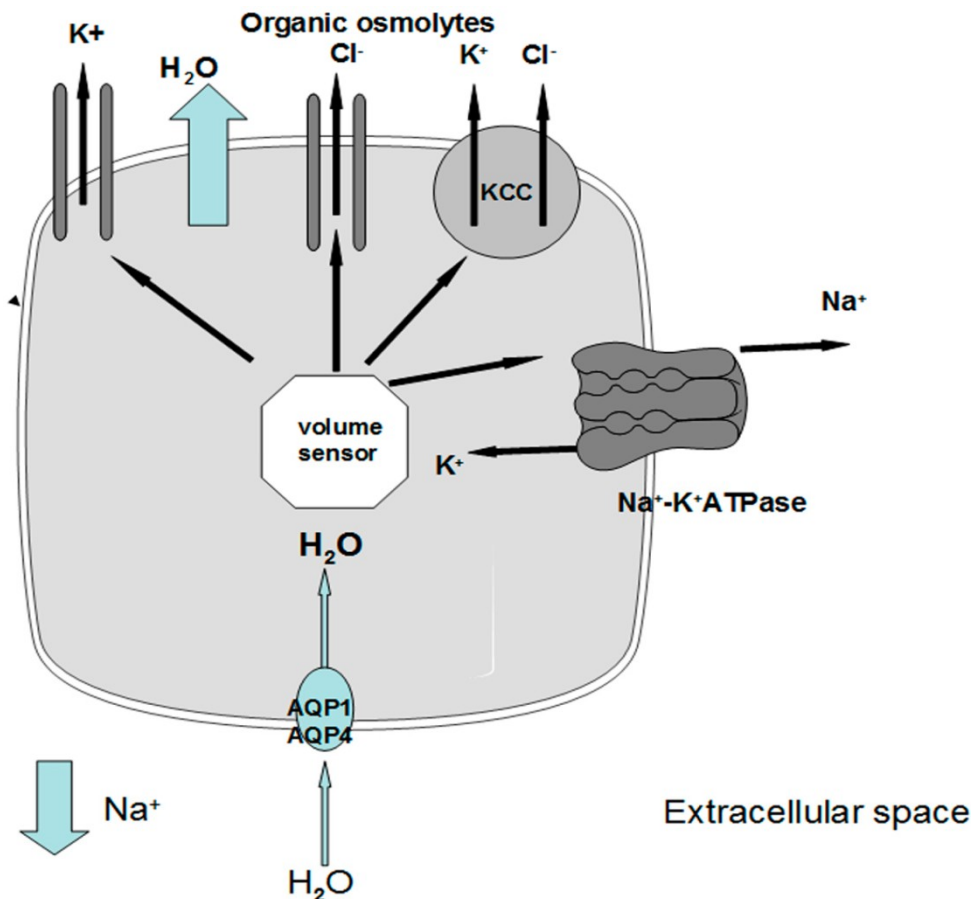


Abb.7. Schematische Darstellung der Zellreaktionen, die zu Schwellung bei chronischer Hyponatriämie führen. Wenn extrazelluläres Na^+ abnimmt, gelangt Wasser über die Aquaporine AQP1 und 4 in die Zelle und durch den Volumenanstieg wird ein Sensor aktiviert. Dessen Aktivierung bewirkt einen Ausstrom von Elektrolyten über die Na^+/K^+ -ATPase, K^+ -Kanäle, KCC Transporter und einen volumensensitiven Cl^- Kanal, durch den auch der Ausstoß von Cl^- und organischen Osmolyten mediert wird.

AQP1: Typ1-Aquaporin-Wasserkanal; AQP4: Typ4-Aquaporin-Wasserkanal; KCC: K^+/Cl^- -Cotransporter (55).

Hyponatriämie ist eine häufige Elektrolytstörung bei PatientInnen im Krankenhaus. In den USA erfolgen ca. 1 Million Hospitalisierungen pro Jahr im Zusammenhang mit Hyponatriämie. Die jährlichen Kosten werden auf ca. 3,6 Milliarden US-Dollar (3,4 Mrd.Euro) pro Jahr geschätzt (56).

Bei akut auftretender Hyponatriämie ist in erster Linie die SAB verantwortlich. Weitere Ursachen für akute Hyponatriämie sind Hirntumoren, Insulte und Traumata. Eine akute Hyponatriämie ist wesentlich gefährlicher als eine sich chronisch entwickelnde (57).

Es ist bekannt, dass Hyponatriämie die Mortalität steigern kann (58)(59).

Auf Grund der zerebralen Effekte der Hyponatriämie besteht ein erhöhtes Risiko bei neurochirurgischen PatientInnen. Komplikationen sind beispielsweise Hirnödem, Veränderung des neurologischen Status, Anfälle, Vasospasmen und Tod. Allerdings können eben diese Komplikationen auch bei inadäquater Behandlung der Hyponatriämie auftreten. Zu schnelle, aber auch zu langsame Korrektur des Natriums kann zu schweren Komplikationen führen, insbesondere die osmotische Myelinolyse bei zu schneller Anhebung des Serumnatriumspiegels (39).

Eine Studie von *Gill* zeigt, dass die Mortalität bei PatientInnen mit Hyponatriämie (125mmol/L) 28% beträgt, und damit deutlich höher als bei der eunatriämischen Kontrollgruppe mit 9%. Diese Studie zeigt auch, dass die Hyponatriämie <115mmol/L die Mortalität bis auf 50% steigert (60).

Die globale Studie über Mortalität und Hyponatriämie ist eine prospektive Studie von 98.411 PatientInnen, die zwischen 2000 und 2003 in zwei Bostoner Lehrkrankenhäusern hospitalisiert wurden. Die Autoren fanden eine Hyponatriämie (135mmol/L) in 14,5% aller PatientInnen bei der Aufnahme; sie konnten zeigen, dass Hyponatriämie die 5-Jahres-Mortalität erhöht (61).

In 56,6% aller PatientInnen bildet sich nach aSAB eine Hyponatriämie <135mmol/L aus, in 19,6% sogar unter 130 mmol/L (62).

Die Pathophysiologie der Hyponatriämie ist wie oben beschrieben unterschiedlich und manchmal multifaktoriell. Die Diagnose der Hyponatriämie wird durch die intravenöse hochvolumige Infusion zur Verhinderung von Vasospasmen erschwert. Studien, die die Ätiologie der Hyponatriämie untersuchen, sind meistens retrospektive.

<i>Diagnose</i>	<i>Blutvolumen</i>	<i>Diagnostische Kriterien</i>	<i>Therapie</i>
SIADH	euvolämisch	Tab.6	Flüssigkeitsrestriktion
Hypophysen- insuffizienz	euvolämisch (PatientInnen können hypotensiv sein)	9h Cortisol<300nmol/L	Steroidtherapie
Hypovolämie	hypovolämisch	Negative Flüssigkeitsbilanz	Flüssigkeit
Zentrales Salzverlustsyndrom	hypovolämisch	erhöhte Diurese und Natriurese	Forcierte Flüssigkeitgabe
Gemischt SIADH und zentrales Salzverlustsyndrom	variabel	Anfangs SIADH, dann zentrales Salzverlustsyndrom	Abhängig vom Stadium
Übertransfusion	hypervolämisch	Pos. Flüssigkeitsbilanz, Ödeme, card. Volumensbelastung	Diuretika, keine i.v. Flüssigkeitgabe

Tabl.5: Ätiologie, Diagnose und Behandlung der Hyponatriämie (57)

Die Behandlung der Hyponatriämie ist von der Ursache abhängig. Es ist wichtig, sowohl klinisch als auch anhand von erweiterten hämodynamischem Monitoring den Volumenstatus zu kontrollieren. Arterielle Hypotonie, Tachykardie, erhöhter Harnstoff im Plasma und erhöhte Plasmareninaktivität sind praktische Parameter (57).

Es ist wichtig, SIADH von anderen Formen zu differenzieren. Eine Klassifikation, die in der klinischen Praxis einfach in der Anwendung ist und die klinische und biochemische Beurteilung des Blutvolumens berücksichtigt, teilt die Hyponatriämie in hypo-, eu- und hypervolämisch ein (63).

	<i>Klinische Zeichen</i>	<i>Urin Na 20 mmol/L</i>	<i>Urin Na 40 mmol/L</i>
hypovolämisch	Trockene Schleimhäute, niedriger Turgor, Tachykardie, Hypotonie(Orthostatik)	GI-Verlust Verlust über Schleimhäute Pankreatitis Natriumverlust Diuretika	Diuretika Morbus Addison Zentrales Salzverlustsyndrom Salzverlust Nephropathie
euvolämisch	Harnstoff, Renin erhöht, Grundkrankheiten	Hypothyreose SIADH mit laufender Flüssigkeitsrestriktion Primäre Polydipsie Unangemessener Flüssigkeitsersatz	SIADH ACTH-Mangel
hypervolämisch	Periphere Ödeme Aszites Lungenödem Grunderkrankungen	Leberzirrhose Herzversagen Nephrotisches Syndrom	Herzversagen oder Zirrhose in Diuretikatherapie

Tabl. 6: Ursachen von Hyponatriämie (63)

1. Hypoosmolalität, Plasmaosmolalität 280 mmol/kg oder Plasmanatriumkonzentration 134mmol/L
2. Inadäquate Natriumkonzentration im Urin bei Hyponatriämie
3. Patient klinisch euvolämisch
4. Erhöhtes Harnnatrium (>40 mmol/L) bei normaler Salz- und Wasserzufuhr
5. Ausschluss von Hypothyreose, Diuretika und Glucokortikoidmangel, insbesondere bei neurochirurg. PatientInnen

Tabl. 7: Diagnostische Kriterien für die Diagnose des SIADH (63)

Die größte Studie, die die Pathophysiologie der Hyponatriämie in PatientInnen mit aSAB untersucht hat, zeigt, dass 49% der PatientInnen mit aSAB eine Hyponatriämie unter 135 mmol/L hatten und 14 % eine Hyponatriämie unter 130 mmol/L. Außerdem zeigten 71,4% der PatientInnen eine Hyponatriämie infolge

von SIADH und 8,2 % infolge einer akuten Hypophyseninsuffizienz. Ein zentrales Salzverlustsyndrom wurde nicht gefunden. Diese Studie wurde außerdem bestärkt durch regelmäßige Messungen von Vasopressin und BNP. Bei jenen PatientInnen, die eine Hyponatriämie entwickelten, war der gemessene Vasopressinspiegel während und vor der hyponatriämischen Episode höher als danach (Abb. 8), beim BNP-Spiegel gab es keinen Unterschied. Von allen PatientInnen mit Hyponatriämie hatten jene mit SIADH die höchsten Vasopressinspiegel im Plasma (Abb. 9). In Bezug auf BNP fand sich jedoch kein Unterschied zwischen den PatientInnen mit unterschiedlichen Ursachen der Hyponatriämie, und auch kein Unterschied zwischen jenen mit und ohne Hyponatriämie (Abb.10) (64) (57).

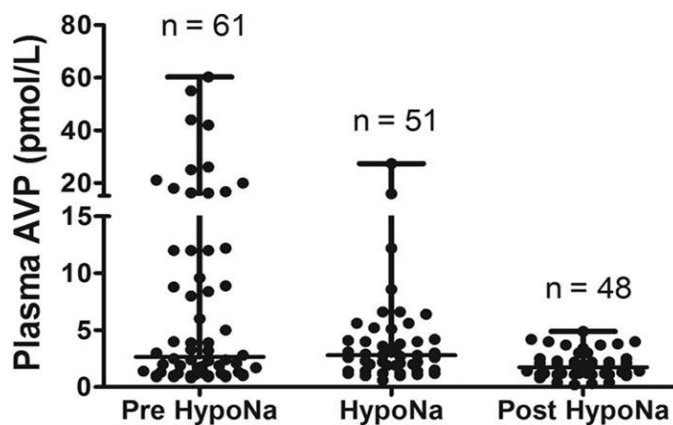


Abb.8: Vergleich der Vasopressinspiegel vor, während und nach Hyponatriämie in PatientInnen mit SIADH(65)

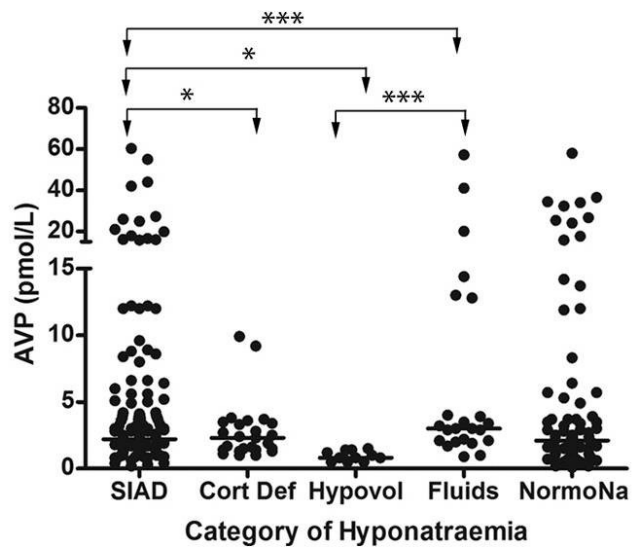


Abb.9: Vergleich der Vasopressinspiegel zwischen verschiedenen PatientInnengruppen mit Hyponatriämie infolge von aSAB (65)

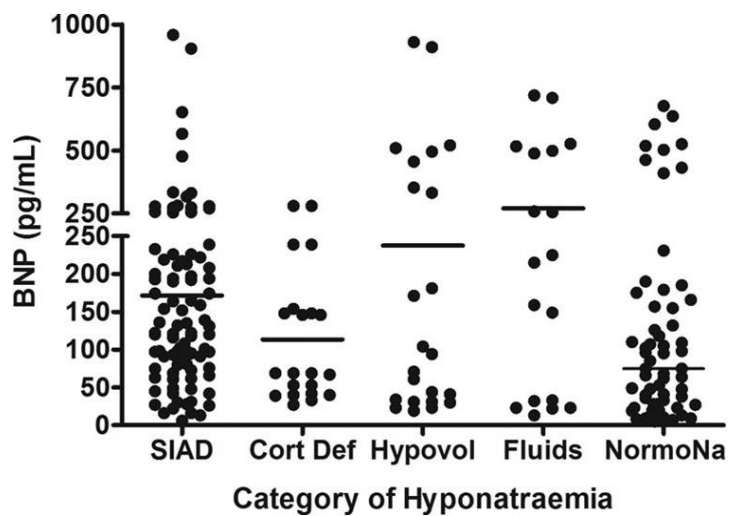


Abb. 10: Vergleich der BNP-Spiegel zwischen verschiedenen PatientInnengruppen in PatientInnen mit Hyponatriämie infolge von aSAB (65)

	<i>CSW</i>	<i>SIADH</i>
Serumnatrium, mmol/L	<135	<135
Serumosmolarität, mOsm/kg	<285	<285
Urinosmolarität, mOsm/kg	>200	>200
Urinnatrium, mmol/L	>25	>25
Körpergewicht	erniedrigt	erhöht
Flüssigkeitsbalance	erniedrigt	erhöht
Jugularvenenstauung	-	+
Hämatokrit	erhöht	erniedrigt
Blut, Harnstoff, Nitrogen	erhöht	erniedrigt
Kreatinin	erhöht	erniedrigt
Harnsäure	erniedrigt	erniedrigt
Bicarbonat	erhöht	erniedrigt
ZVD, cm H ₂ O	<6	>6
Pulmonary wedge pressure, mm Hg	<8	>8

Tabl.8: Diagnostische Kriterien für zerebralen Salzverlust (CSW) und SIADH (66)

Therapieziel ist es, eine normale Serumnatriumkonzentration und einen normalen Volumenstatus zu erreichen. Studien zeigen, dass eine frühe Therapie mit Mineralocorticoiden die Natriurese und Hyponatriämie positiv beeinflussen kann, wobei das Nebeneffektprofil von Fludrocortison im Vergleich mit Hydrocortison eine höhere glucocorticoide Wirksamkeit von Hydrocortison nahelegt. Es wurde nur die frühe Applikation dieser Medikamente innerhalb einiger Tage getestet. Der Nutzen einer Mineralocorticoidtherapie bei polyurischen oder hyponatriämischen PatientInnen ist nicht bewiesen.

Während der Nutzen von hypertoner NaCl-Lösung für die Behandlung der Hyponatriämie unbestritten ist, ist noch nicht bekannt, ob diese Therapie eine positive oder präventive Wirkung auf Vasospasmen hat. Albumin kann exzessive Flüssigkeits- oder Natriumverluste über die Diurese vermindern, die Auswirkung auf das Outcome ist jedoch noch nicht belegt. Vasopressinrezeptorantagonisten zeigen eine Wirkung bei Hyponatriämie in PatientInnen mit SIADH, wurden aber nicht für PatientInnen mit Hyponatriämie nach aSAB getestet.

Hier besteht die große Gefahr, dass eine Hypovolämie entstehen oder verschlimmert werden kann! (67).

Bei PatientInnen mit schweren Symptomen oder SAB-PatientInnen kommen hypertone Salzlösungen zur Anwendung, um Vasospasmen zu verhindern, ansonsten wird die SIADH per Flüssigkeitsrestriktion behandelt. Schwere Hyponatriämie und/oder schwere Symptome sollten nicht schneller als 6 mmol/L in 6 Stunden korrigiert werden. Die Gesamtkorrektur von Natrium (Na⁺) darf 8 mmol/L über 24 Stunden nicht überschreiten. Das bedeutet beispielsweise, wenn Na⁺ in 6 Stunden um 6 mmol/L erhöht wird, dann sollten in den nächsten 18 Stunden nicht mehr als 2 mmol/L korrigiert werden (59).

Osmotic Demyelination Syndrome

Charakteristisch für das ODS ist ein Verlust der Myelinscheide in scharf begrenzten Arealen unter relativer Aussparung von Axonen und Neuronen. Ein inflammatorisches Infiltrat fehlt in diesen Läsionen. Neben dem Auftreten von ODS im Zusammenhang mit zu rascher Korrektur der Hyponatriämie findet man diese Myelinolyse im Zusammenhang mit einer Reihe anderer Erkrankungen mit und ohne Veränderungen des Serumnatriums. Daher liegt der Schluss nahe, dass es sich dabei um eine generelle Reaktion auf Veränderungen der extrazellulären Osmolarität handelt.

Klinisch tritt ein ODS in erster Linie durch Veränderungen des neurologischen Status bzw. akute Tetraparese sowie Dysphagie, Dysarthrie und andere pseudobulbäre Symptome in Erscheinung. Das klinische Bild kann variieren und zusätzlich Ataxie und parkinsonoide Symptome umfassen. Somit reicht das Spektrum der Symptome von allgemeinen neurologischen Symptomen bis zu vollständiger Parese aller Extremitäten. Typischerweise treten diese Symptome innerhalb einiger Tage nach Korrektur der Hypoosmolarität auf.

Eine Enzephalopathie kann in einem Zeitraum von wenigen Stunden bis zu einer Woche nach Beginn des auslösenden Ereignisses auftreten. Der klinische Verdacht auf ein ODS liegt bei allen PatientInnen mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen und rezenter rascher Anstieg des Serumnatriums nahe.

Die Diagnose wird prinzipiell durch bildgebende Diagnostik (MRT) bestätigt. Die Kernspintomographie ist hierbei der Computertomographie an Sensitivität überlegen. Eine Biopsie spielt beim Lebenden keine Rolle, wenn auch die Veränderungen autoptisch bestätigt werden können. Die Prognose bei PatientInnen mit ODS ist leider schlecht. Metaanalysen über Jahrzehnte zeigen eine Mortalität zwischen 50-90% innerhalb von drei Monaten nach der Diagnose (68).

1.7.5 Hypernatriämie

Hypernatriämie ist definiert als Serum-Natrium über 145 mmol/L. Eine akute Hypernatriämie kann für PatientInnen sehr gefährlich sein; die Mortalitäts- und Morbiditätsrate ist sehr hoch, da die Überlebenden oft (bis zu zwei Drittel) neurologische Folgekrankheiten entwickeln. Eine Na⁺-Konzentration von über 160 mmol/L steht in Zusammenhang mit einer Mortalitätsrate von 75%, bei chronischer Hypernatriämie liegt diese hingegen nur bei 10%. Akute Hypernatriämie bei Kindern ist im Bereich zwischen 10 und 70% letal (69).

Ursachen der Hypernatriämie :

Die Hypernatriämie kann mit einem normalen, erhöhten oder verminderten Gesamtkörperrnatriumgehalt einhergehen. Eine Hypernatriämie kann prinzipiell auf drei Ursachen zurückgeführt werden und lässt sich wie folgend klassifizieren:

1. bei Hypovolämie

- -a. Renale Verluste: osmotische Diurese (Glukose, Harnstoff bei parenteraler Ernährung), Mannitol) :U-Na >20 mmol/L
- -b. Perspiratio insensibilis: Schwitzen, Fieber, Atemluft; U-Na<10 mmol/L
- -c. Gastrointestinale Verluste : U-Na<10 mmol/L

2. bei Euvolämie

- -a. Renale Verluste: Diabetes insipidus (renal, zentral); U-Na variabel
- -b. Hypothalamische Erkrankungen: primäre Hypodipsie, gestörte Osmoregulation; U-Na variabel

3. bei Hypervolämie

- -a. Hypertone NaCl Lösungen: U-Na>20 mmol/L
- -b. Natriumbicarbonatinfusionen : U-Na>20 mmol/L
- -c. Primärer Hyperaldosteronismus: U-Na>20 mmol/L(69)

Symptome der Hypernatriämie spiegeln eine Dysfunktion des zentralen Nervensystems wider und treten vor allem dann auf, wenn sich die Natriumkonzentration sehr schnell erhöht (70).

- Anzeichen und Symptome einer Hypernatriämie:

Verminderung des Empfindungsvermögens (Hypästhesien)

Erregbarkeit

Epileptische Anfälle (ungewöhnlich bei Erwachsenen)

Fokale neurologische Defizite

Muskelspasmen (ungewöhnlich bei Erwachsenen)

Zeichen des Volumenmangels (variabel)

Fieber

Übelkeit oder Erbrechen

Dyspnoe

starker Durst (Polydipsie) (70).

Eine durch Hypernatriämieinduzierte Schrumpfung des Gehirns kann Gefäßrupturen verursachen, mit Hirnblutungen, subarachnoidalen Blutungen, permanenten neurologischen Schäden oder Tod als Folge. Die Gehirnschrumpfung wird durch eine adaptive Reaktion des Gehirn verhindert, die umgehend erfolgt, da das Gehirn einen Flüssigkeitsverlust ausgleicht. Die Normalisierung des Gehirnvolumens erklärt die Abschwächung der Symptome einer Hypernatriämie, die sich nur langsam entwickelt. Durch Aufnahme gelöster Moleküle zieht das Gehirn Wasser an. Diese Antwort führt zur Normalisierung des Hirnvolumens und bremst die Entwicklung einer Hypernatriämie (71).

Einige Studien haben gezeigt, dass die Hypernatriämie bei SAB-PatientInnen mit schlechter Prognose eine höhere Mortalitätsrate zur Folge haben kann, wenn auch die Pathogenese noch nicht restlos geklärt ist (72)(73)(74).

Eine prospektive Kohortenstudie von SAB-PatientInnen hat einen Zusammenhang zwischen der Steigerung von Serum-Natrium mit einer Herzschädigung und kardialer Dysfunktion nach SAB gefunden. Es zeigte sich eine Verbindung zwischen Hypernatriämie und linksventrikulärer Kontraktionsdysfunktion, erhöhtem Serumspiegel von kardialem Troponin T und Lungenödemen (75).

Eine andere Studie zeigt, dass SAB-PatientInnen im Vergleich mit der Normalbevölkerung eine größere Neigung zur Entwicklung von Hypernatriämie haben. 22% der SAB-PatientInnen wiesen an mindestens einem Studientag eine Hypernatriämie auf, 21% der SAB-PatientInnen hingegen eine Hyponatriämie. Es gibt keinen klaren Beweis für eine Verbindung zwischen Hyponatriämie und kardialen Ereignissen. Möglicherweise fördert eine schwere Hirnschädigung gleichzeitig und unabhängig von einander eine Hypernatriämie und kardiale Dysfunktion. Möglich ist aber auch, dass Hypernatriämie ein Indikator für extrazerebrale Organdysfunktion ist.

Hier besteht noch Forschungsbedarf.

SAB-PatientInnen entwickeln oft eine Hypernatriämie, sowohl in der akuten Phase einer SAB als auch in den folgenden 14 Tagen. Daher sollten Na⁺-haltige Infusionen bei SAB-PatientInnen während ihres stationären Aufenthalts nur mit Vorsicht vorgenommen werden. Es ist auch wichtig, jene PatientInnen, die eine Hypernatriämie entwickeln, auf Anzeichen einer kardialen Dysfunktion zu überwachen. Weitere Studien sind nötig, um den Mechanismus zu erforschen, der einer Verbindung zwischen Hypernatriämie und schlechten kardialen und neurologischen Ergebnissen zugrunde liegt (46). Der stärkste Risikofaktor für akutes Nierenversagen bei SAB-PatientInnen ist eine Hypernatriämie, die sich durch Verwendung von hypertonischen Kochsalzlösungen entwickeln kann. Die Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen wie Diabetes mellitus, vorbestehende Nierenerkrankungen oder hohes Alter waren nicht typisch für die Entwicklung von akutem Nierenversagen bei SAB-PatientInnen. Auffällig ist auch, dass kontrastmittelinduziertes Nierenversagen bei SAB-PatientInnen nicht auftrat, obwohl sich die Frequenz der Kontrastmittelgabe jedes Jahr erhöhte. Akutes Nierenversagen bei SAB-PatientInnen erhöht die Aufenthaltsdauer und erhöht das Risiko der Mortalität im Krankenhaus (76).

Diagnostik der Hypernatriämie

Durch Messung der Urinosmolalität kann man beurteilen, ob die Hypernatriämie Folge einer mangelnden Wasseraufnahme oder eines inadäquaten Wasserverlustes über die Niere ist .

Folgendes Schema eignet sich zur Differenzialdiagnose der Hypernatriämie:

Messung der Urinosmolalität:

1. > 700 mosm/kg

- ungenügende Flüssigkeitszufuhr
- exzessiver extrarenaler Wasserverlust
- Osmorezeptor-Defekt (siehe unten)

2. 700 mosm/kg bis Normwert der Plasmaosmolalität: 275 - 320 mosmol/kg

- partieller DI (Diabetes insipidus)
- Niereninsuffizienz
- Schleifendiuretika
- osmotische Diuretika
- erworbener nephrogener DI

3. unter Normwert der Plasmaosmolalität: 275 - 320 mosmol/kg

- kompletter DI
- kongenitaler nephrogener DI
- schwerer erworbener nephrogener DI

Osmorezeptordefekt:

Eine Urinosmolarität >700 mosm/kg H₂O bei Hypernatriämie kann infolge einer ungenügenden Flüssigkeitsaufnahme oder eines exzessiven extrarenalen

Wasserverlustes auftreten. Der zentrale Diabetes insipidus ist aber eine Ausnahme; hier liegt ein Defekt der Osmorezeptoren vor. Dadurch kann der Urin bei Hypernatriämie hochkonzentriert sein, wenn die ADH-Aufteilung durch einen per Barorezeptor übertragenen Mechanismus bei intravasaler Volumendepletion ausreichend stimuliert ist (77).

Diabetes insipidus ist eine Krankheit, bei der die Nieren wenig konzentrierten Harn durch ADH-Mangel (zentraler DI) oder fehlendes Ansprechen der Nieren auf ADH (renaler DI) produzieren.

Zentraler Diabetes insipidus:

- Idiopathisch
- Sekundär (Tumoren, Traumen oder neurochirurgische Operationen; Enzephalitis, Meningitis)

Nephrogener Diabetes insipidus:

- Angeborene Form, 2 genetische Varianten
- Erworbener DI mit tubulärer Schädigung, Hypokaliämie, Hyperkalziämie, medikamentös induziert (Lithiumkarbonat)

Therapie:

Die Wiederherstellung der Serumosmolarität ist wichtigstes Ziel bei der Hypernatriämie-Behandlung. Die schnelle Therapie der Hypernatriämie (Plasma-Natrium von 1 mmol/L pro Stunde sinkend) verbessert die Prognose und senkt das Risiko von Krämpfen und Hirnödemen. Es sollten isotone Elektrolytlösungen intravenös verabreicht werden, um den extrazellulären Flüssigkeitsmangel auszugleichen. Es ist ratsam, bei PatientInnen mit Hypernatriämie mit längerer oder unbekannter Dauer die Natriumkonzentration langsamer zu senken. (70)

Das Wasserdefizit kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Wasserdefizit (l)} = \frac{(\text{Na}_{\text{soll}} - \text{Na}_{\text{ist}}) \times \text{kgKG} \times 0.6}{\text{Na}_{\text{soll}}}$$

– Diese Formel zeigt das Wasservolumen, das infundiert werden muss, um eine Natriumkonzentration im Serum von 140 mmol/L zu erreichen. Die Formel beachtet

keine zusätzlichen isoosmotischen Flüssigkeitsverluste, die infolge von Diuretika oder anderen extrarenalen Flüssigkeitsverlusten auftreten können. Die Serum-Na-Konzentration sollte 4 bis 6-stündlich kontrolliert werden.

Korrekturrate der Hypernatriämie in verschiedenen Situationen:

-Die Hypernatriämie sollte innerhalb von 36-76 Std. korrigiert werden. Eine zu schnelle Korrektur kann zum Hirnödem mit Auftreten von Krampfanfällen und persistierenden neurologischen Ausfällen führen (77).

- Hypovolämische Hypernatriämie:

Ursachen:

- a. Verminderte Wasseraufnahme (Somnolenz, Koma, Hypothalamus-Läsion)
- b. Vermehrter Wasserverlust ohne adäquaten Volumenersatz (Diarrhoe, Verbrennungen, osmotische Diurese bei Diabetes mellitus, Alkohol, Mannit-Therapie, Diabetes insipidus, interstitielle Nephritis)
- c. Natriumüberladung (exogen oder endogen durch primären Hyperaldosteronismus und M. Cushing)

Laborwerte:

- Urinosmolalität >800 mosm/kg: Extrarenaler Wasserverlust u./o. ungenügende Wasserzufuhr
- Urinosmolalität <800 mosm/kg: renaler Wasserverlust:
 - a) Anstieg der Urin-Osmolalität nach ADH-Gabe -> zentraler Diabetes insipidus
 - b) Fehlender Anstieg der Urin-Osmolalität nach ADH-Gabe -> nephrogener Diabetes insipidus oder osmotische Diurese

Therapie:

Volumensubstitution mit 5% Glukoselösung + 1/3 des Flüssikeitsdefizites mit isotonischer Elektrolytlösung (78).

- Hypervolämische Hypernatriämie:

Ursachen:

1. unkontrollierte Infusion von NaCl-Lösungen
2. Langzeittherapie mit Glukokortikoiden, Ticarcillin und andere Penicilline.
3. Primärer Hyperaldosteronismus (RR erhöht, K+, Alkalose)

Therapie:

- Bei Serumnatrium >160 mmol/L: 5% Glukoselösung + Furosemid
- Bei Nierenversagen : Dialyse

- Euvolämische Hypernatriämie:

Ursachen:

- a. Renale Verluste: Diabetes insipidus (renal; zentral); U-Na+ variabel
- b. Hypothalamische Erkrankungen: primäre Hypodipsie, gestörte Osmoregulation; U-Na+ variabel(79)

Diabetes insipidus:

-Kompletter zentraler Diabetes insipidus: eine hormonelle Therapie ist für diese PatientInnen erforderlich. Desmopressin (d DAVP), ADH-Analoga, parenteral (2x/d; insgesamt 2-4 µg) oder als Intranasal-Aerosol (10-20 µg) können verwendet werden. Als Alternative bieten sich Lysin-Vasopressin oder Pitressin an (77).

1.7.6 Hypokaliämie

Der Normalwert des Plasma-Kaliums liegt zwischen 3,5 und 5,0mmol/L. Der tägliche Bedarf an Kalium beträgt für einen Mann mit 70kg KG 70mmol, für eine Frau mit 50kg KG 50mmol. Somit gilt als Faustregel, dass der tägliche Bedarf in etwa dem KG in kg entspricht. Hypokaliämie ist die häufigste Elektrolytstörung bei hospitalisierten PatientInnen; bei einem Cutoff von 3,5mmol/L sind 20% der SpitalsPatientInnen betroffen. In einer gesunden Kontrollgruppe liegt die Rate bei 2%.

Circa 5% der SpitalsPatientInnen mit Hypokaliämie weisen Serumkaliumkonzentrationen unter 3mmol/L auf.

Bis zu 50% der PatientInnen mit normalen Serumkaliumwerten bei der Aufnahme entwickeln im stationären Verlauf eine Hypokaliämie.

Klassifikation der Hypokaliämie:

- Mild: 3.1–3.4 mmol/L
- Moderat: 2.5–3.0 mmol/L
- Schwer: <2.5 mmol/L (80)

Ursachen:

A. Verlustbedingte Hypokaliämie (externe Bilanzstörung):

1. mangelnde Kaliumzufuhr

2. Intestinale Verluste:

Durchfälle und Erbrechen, Laxantienabusus, Mukorrhö bei villösem Adenom

3. Renale Verluste:

a. Primär renaler Kaliumverlust durch Nierenerkrankungen:

- Chronische interstitielle Nephritiden

- Polyurische Phase des akuten Nierenversagens

- Renale tubuläre Azidose

- Schwartz-Bartter-Syndrom (SIADH)

b. Sekundärer renaler Kaliumverlust:

- Diuretika (Ausschwemmung von K⁺)

- Primärer oder sekundärer Hyperaldosteronismus

- Pseudohyperaldosteronismus durch Lakritzeabusus

- Hyperkortisolismus

- Therapie mit Gluko- oder Mineralokortikoiden

- Therapie mit Amphotericin B

B. Verteilungshypokaliämie (interne Bilanzstörung):

Verlagerung von Kalium aus dem Extrazellulärraum in die Zellen:

- Alkalosen

- Insulinbehandlung eines Comadiabeticum

- Hypokaliämische paroxysmale Lähmung (seltene familiäre Erkrankung) (78).

Chronische Hypokaliämie ist normalerweise symptomlos. Eine schnell auftretende Hypokaliämie kann folgende Symptome aufweisen:

- Adynamie bis zu Paresen
- Obstipation bis zum paralytischen Ileus
- Abschwächung bis Fehlen der Reflexe
- im EKG : Abschwächung von T, ST-Senkung, U-Welle(U-Welle höher als T), TU-Verschmelzung, QT normal oder verlängert, Extrasystolen.
- Hypokaliämische Nephropathie
- Metabolische Alkalose (78)

Klinik:

- Arrhythmien: Brady- oder Tachyarrhythmien bis zum Kammerflimmern
- Verlängerung der QT-Zeit im EKG
- Hypotonie
- Schwäche der quergestreiften Muskulatur; Abschwächung der Muskeleigenreflexe und Parästhesien
- Atonische Obstipation
- Polydipsie und Polyurie
- Verwirrtheit
- Apathie bis zum Koma (77)

Eine Hypokaliämie kann bei schwer erniedrigten Werten ($<2,5\text{mmol/L}$) lebensbedrohlich sein. Üblicherweise wird sie von ansonsten gesunden Individuen gut toleriert und PatientInnen sind oft asymptomatisch. Daher wird die Diagnose nicht immer rechtzeitig gestellt und die Identifizierung von HochrisikopatientInnen, häufige Laborkontrollen sowie rasche Therapie sind vonnöten, um die Inzidenz hypokaliämischer Komplikationen zu reduzieren.

Das Risiko einer Hypokaliämie ist bei älteren PatientInnen, die Diuretika einnehmen, höher. PatientInnen, die nicht-kaliumsparende Diuretika einnehmen, entwickeln in 10-40% eine Hypokaliämie.

Ebenfalls müssen iatrogene Ursachen in Erwägung gezogen werden, z.B. Kaliumshift nach Insulingabe.

Weitere wichtige Risikogruppen sind PatientInnen mit stationärem Alkoholentzug, stationäre AIDS-PatientInnen und PatientInnen nach bariatrischen Eingriffen.

Ein inadäquates Management der Hypokaliämie wurde in einer Studie bei fast 25% festgestellt.

Häufige Komplikationen, die bei Hypokaliämie auftreten können, sind Durst (43%), Parästhesien (38%), Muskelschwäche (14%) und Muskelkrämpfe (7%)

Schwere Hypokaliämien (K^+ weniger als 3mmol/L) erhöhen das Risiko von Arrhythmien und plötzlichem Tod (53).

Die Häufigkeit einer kardialen Defibrillation ist bei PatientInnen mit Hypokaliämie fünf mal höher als bei PatientInnen mit Hyperkaliämie. Vor diesem Hintergrund ist es nur zu gut verständlich, dass ein adäquates Management dieses potenziell lebensbedrohenden Zustands zur medizinischen Versorgung unbedingt dazu gehört (80).

Die Ergebnisse legen nahe, dass Frauen anfälliger als Männer für Hypokaliämie und eine Verlängerung des QT-Intervalls in den ersten Tagen der SAB sind. Es ist aber nicht klar, ob die Hypokaliämie direkt oder indirekt mit der Verlängerung des QTc-Intervalls am ersten Tag des SAB zusammen hängt. Es ist möglich, dass die Ausschüttung von Katecholaminen, die einer SAB folgt, sowohl Hypokaliämie als auch eine Verlängerung des QTc-Intervalls verursacht (81).

Diagnostik:

- Bestimmung des Kaliumspiegel im Serum (zusätzlich Mg, Na, Cl)
- Blutgasanalyse (Azidose kann bedeuten, dass ein Verlust von Kalium im unteren Gastrointestinaltrakt oder eine tubuläre Azidose stattfindet)
- Hormonkontrolle (Renin, Aldosteron, Cortisol); falls nötig: weitere Untersuchungen zur endokrinen Tumorsuche (CT, Szintigraphie)

Differentialdiagnose Hypokaliämie:

- Wenn Urin-Kalium $<30\text{mmol/L}$ und sinkt :
 - mangelnde Zufuhr, Diarrhö
- Wenn Urin-Kalium $>30\text{ mmol/L}$ und steigt, sollte auch Urin-Chlorid untersucht werden

- Wenn Urin-Chlorid >10 mmol/L und sinkt:
- Gastrische Alkalose: Erbrechen, Magensaftabsaugung, gastrokologische Fistel
- Chloridverlust mit dem Stuhl: villöses Adenom, kongenitale Chloridorrhö, Zustand nach Hyperkapnie
- Wenn Urin-Chlorid >10 mmol/L und steigt:
- bei Hypertonie: Primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus, Cushing-Syndrom, Lakritzabusus
- bei Normotonie: Diuretika

Barret- bzw. Gitelmansyndrom, Hypoparathyreoidismus, idiopathische Alkalose bei extremem Kaliummangel (77).

Therapie der Hypokaliämie:

Kaliumspiegel unter 2,5mmol/L und Herzrhythmusstörungen oder neuromuskuläre Manifestationen infolge von Hypokaliämie sollen als Notfälle behandelt werden. Es sollte ein EKG-Monitoring durchgeführt und die Kalium-Konzentration innerhalb von 1-3 Stunden erneut kontrolliert werden.

Ein Abfall des Serum-Kalium von 1 mmol/L entspricht einem Gesamt-Kaliumdefizit von 370 mmol. Im Notfall lassen sich bis zu 60mmol/L Kaliumchlorid durch einen zentral-venösen Katheter infundieren (77).

PatientInnen mit einer schweren Hypokaliämie profitieren von intravenösem Kalium in Chlorid-, Bicarbonat-, Phosphat- oder Gluconatsalzform. Diese Therapie sollte unmittelbar begonnen werden, auch während diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden. Falls andere Arzneimittel identifiziert werden, sollten sie abgesetzt werden. Eine Hyperthyreose sollte mit Hilfe nicht selektiver Beta-Blocker behandelt werden. Bei PatientInnen mit Hypothermie oder Pentobarbital-induziertem Koma ist die Hyperkaliämie ein häufiges Phänomen, hier sollten nur geringe Mengen Kalium verwendet und das Serumkalium regelmäßig kontrolliert werden (82).

1.7.7 Hyperkaliämie

Hyperkaliämie(Serumkalium bei Erwachsenen mehr als 5,0 mmol/L) ist eine häufige Elektrolytstörung, bei hospitalisierten PatientInnen (83)(78).

Sie wird durch eine übermäßige Kaliumaufnahme, Beeinträchtigung der renalen Urinausscheidung von Kalium oder veränderte zelluläre Aufnahme von Kalium verursacht. Schwäche, aufsteigende Lähmungen und Atemausfälle sind die wichtigsten physiologischen Folgen der Hyperkaliämie (83).

Frühe Veränderungen im Elektrokardiogramm umfassen eine T-Wellen-Erhöhung, da das Serum-Kalium ein erhöhtes PR-Intervall verlängert, QRS-Komplex-Verbreiterung und Verschmelzen der S- und T-Wellen. Werden diese frühen Veränderungen nicht behandelt, kann es zum idioventrikulären Rhythmus und Herzstillstand führen (84).

Eine Spironolactontherapie kann eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie auslösen. Für PatientInnen mit Niereninsuffizienz, Diabetes, Herzinsuffizienz und Exsikkose besteht ein höheres Risiko, eine Hyperkaliämie unter Therapie zu entwickeln (85).

Zur Behandlung resistenter intrakranieller Hypertension und für resistente arterielle Gefäßspasmen nach SAB kann ein künstlicher Tiefschlaf mit Hilfe von Barbituraten zum Einsatz kommen (86).

Die Hypokaliämie ist eine weniger bekannte Komplikation der Barbiturat-Therapie. Es zeigte sich, dass Versuchstiere, die mit Barbituraten behandelt wurden, eine Hypokaliämie entwickelten. Sie wurde daher als Nebenwirkung der Barbiturat - Therapie bekannt. Es wurden drei Fälle von schweren lebensbedrohlichen Hyperkaliämien nach therapeutischer Thiopentalnarkose bei neurochirurgischen IntensivpatientInnen vorgestellt. Zwei PatientInnen erlitten einen Herzstillstand, ein Patient starb. In allen drei Fällen trat die Hyperkaliämie innerhalb von 24h nach Beendigung der Barbituratgabe auf. Die Hypothese lautet: Hyperkaliämie ist ein Rebound-Effekt einer Barbiturat-induzierten Hypokaliämie (87).

Als andere Nebenwirkungen der hochdosierten Barbiturat-Therapie können sich arterielle Hypotonie, Immunsuppression, Leber- und Nierenfunktionsstörungen und verlängerte Abnahme der kortikalen Aktivität zeigen.

Die Hyperkaliämie ist ein medizinischer Notfall, der eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie erfordert. Die Behandlung ist von den Umständen abhängig, ob man das erhöhte Serum-Kalium antagonisiert, Kalium aus dem extrazellulären in das intrazelluläre Kompartiment verschiebt (Glucose und Insulin i.v.) oder Kalium aus dem Körper bringt. Während und nach der Therapie ist ein intensivmedizinisches Monitoring obligat, um erneute Elektrolytveränderungen erkennen und gegebenenfalls behandeln zu können (88).

Therapie der Hyperkaliämie:

Schweregrad der Hyperkaliämie und der klinische Zustand des PatientInnen bestimmen die Therapie. Es ist wichtig, eine exogene Kaliumzufuhr zu verhindern (Resonium) und darauf zu achten, Medikamente zu vermeiden, die das Serum-Kalium erhöhen können (z.B. kaliumsparende Diuretika, nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel).

1. Diuretika: Furosemid 40 - 80mg i.v.
2. Kationenaustauscherharze: z.B. Polystyrenulfonat (Resonium®, Kayexalate®) 15 - 30g in 50 - 100ml Sorbitlösung(20%) entweder oral oder durch Einlauf.

Bei moderater Erhöhung (6 - 7 mmol/L) Kaliumshift mit:

1. Glucose plus Insulin i.v.: max 25 g (50 ml D) Glucose und 10 U Normalinsulin per Infusion über 15 - 30 Minuten
2. Natriumbicarbonat: 50 mEq i.v. über 5 Minuten (Natriumbicarbonat ist allein weniger wirksam als Glukose und Insulin oder Albuterol-Aerosol, insbesondere für die Behandlung von PatientInnen mit Nierenversagen , idealerweise wirdes in Verbindung mit diesen Medikamenten verwendet.)
3. Albuterol-Aerosol: 10 bis 20 mg über 15 Minuten inhalieren

Im Fall einer schweren Erhöhung (>7 mmol/L mit pathologischen EKG-Veränderungen) wird ein Kaliumshift mit Glucose und Insulin durchgeführt, um Kalium in die Zellen zu verschieben. Dies wirkt schnell, aber nur temporär.

Wenn es zum Wiederanstieg des Serum-Kalium kommt, muss die Therapie wiederholt werden.

Als ultima ratio bleibt schließlich die Dialyse zu nennen.(84)

Es gibt mehrere Mechanismen, die nach einer SAB zu folgenden Symptomen beitragen können: vorübergehende oder andauernde Akkumulation von extrazellulären Kalium (K^+) im Gehirn, Hämolyse, unspezifischer Membrandurchbruch aufgrund von parenchymalen Verletzungen, Dysfunktion der Na^+/K^+ -Pumpe.

Eine aSAB kann sowohl Thromboembolien als auch einen pathologischen Verlust der Ionenhomöostase (CSD) auslösen. Dieser führt zu einem Anstieg der extrazellulären K^+ -Konzentration bis zu 60 mmol/L, weit über den physiologischen Bereich hinaus (89).

In einer Pilotstudie wurde die Beziehung zwischen extrazellulärem K^+ im Gehirn und Plasma- K^+ und die Verbindung zwischen hoher cerebraler Mikrodialyse(CMD) mit metabolischen und hämodynamischen Parametern im Gehirn und deren funktionellen Folgen bei SAB PatientInnen untersucht (89).

Die Studie zeigt, dass höhere CMD-Werte mit metabolischen Notfällen und schlechten funktionellen Ergebnissen assoziiert sind und die CMD mit entsprechenden Plasma K^+ -Werten nicht korreliert. Diese schlechte Korrelation zwischen Plasma- und extrazellulärem Gehirn- K^+ legt eine vorhandene Integrität der elektrischen Barriere nahe und weist auf einen hirnparenchymalen Ursprung von $CMD[K^+]$ hin. Eine im Gehirn extrazelluläre K^+ -Akkumulation in den subkortikalen Hirnregionen kann durch Membranzusammenbruch und Hämolyse erklärt werden; es wurden höhere $CMD[K^+]$ -Werte in periläsionalen Hirnregionen und ein enger Zusammenhang von SAB und Intraparenchymalhämatomen gefunden. Diese Befunde lassen vermuten, dass extrazelluläres K^+ durch das Interstitium aufgrund des K^+ -Gradienten von intrazerebralen Hämatomen und Infarkten in weiter entfernte Bereiche des Gehirns diffundiert. Fast alle Episoden mit einem $ICP > 20$ mmHg zeigten $CMD[K^+]$ -Werte über dem Median, was eine Korrelation zwischen hohen $CMD[K^+]$ -Werten und Zelluntergang unterstützt. Höhere K^+ -Werte im extrazellulären Raum der subkortikalen weißen Substanz

können als Biomarker für die Hirngewebschädigung bei PatientInnen mit höhergradiger SAB dienen. Den Ergebnissen zufolge ist anzunehmen, dass erhöhte K⁺-Werte im extrazellulären Raum zu sekundärer Hirnschädigung nach SAB führen können. Weitere Studien am Menschen sind nötig, um diese Hypothese zu bestätigen (89).

1.7.8 Hypomagnesiämie

Magnesium ist das vierthäufigste Mineral und das zweithäufigste intrazelluläre Kation (nach Kalium) im menschlichen Körper. (84)

Die Nierenscheiden Magnesium fast vollständig aus. Die orale Einnahme kann zu Durchfall führen, kann aber nicht stark die Serumkonzentrationen erhöhen, wenn PatientInnen nicht an Niereninsuffizienz leiden. Die intravenöse Magnesiumgabe wurde lange Zeit in der Kardiologie zur Behandlung von supraventrikulärer Tachykardie und in der Geburtshilfe für die Behandlung von Eklampsien angewandt, daher sind die möglichen Nebenwirkungen gut beschrieben. Während der Magnesiumbehandlung kann sich eine Hypokalzämie entwickeln. Hypotension und Bradykardie treten mit zunehmender Mg-Serumkonzentration auf und Sehnenreflexe können verschwinden.

Serumkonzentrationen über 6 mmol/L können zu Koma, respiratorischer Insuffizienz und in Folge zum Herzstillstand führen. Bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz kann sich Magnesium schnell ansammeln und zu gefährlichen Nebenwirkungen führen. Die Magnesiumanwendung als neuroprotektives Mittel hat in verschiedenen experimentellen Modellen der cerebralen Ischämie zu recht kontroversen Ergebnissen geführt (90).

Eine Hypomagnesiämie ist definiert als Magnesium-Serumkonzentration von unter 1,3 mmol/L. Sie kommt häufiger als die Hypermagnesiämie vor und ergibt sich in der Regel durch eine verminderte Resorption oder erhöhten Verlust an Magnesium, entweder durch die Nieren oder den Darm (Durchfall). Veränderungen der Schilddrüsenhormonfunktion und bestimmte Medikamente (z.B. Pentamidine, Diuretika, Alkohol) können ebenfalls eine Hypomagnesiämie induzieren. Hypomagnesiämie behindert die Wirkung von Parathormon, was zur Hypokalzämie führen kann.(84)

Ursachen der Hypomagnesiämie:

1. Angeborene Magnesiumverlustkrankungen (selten)
2. Sekundäre (erworbene) Hypomagnesiämie (vorwiegend)
 - Einseitige Ernährung (Alkoholismus, parenterale Ernährung)
 - Malabsorptionssyndrom
 - Vermehrter Bedarf (Schwangerschaft)
 - Erhöhte renale Ausscheidung: Polyurische Störungen, Therapie mit Diuretika, Ciclosporin A, Cisplatin, Aminoglykosiden
 - Akute Pankreatitis
 - Laxantienabusus
 - Endokrine Störungen: Diabetes mellitus, Hyperthyreose.

Symptome der Hypomagnesiämie:

- ZNS/ Psyche: Reizbarkeit, Depression, Magnesiummangeltetanie, Parästhesie
- Herz: Extrasystolie, erhöhte Digitalisempfindlichkeit, erhöhte Neigung der Koronararterien zu Spasmen mit evtl. Angina pectoris
- EKG: ST-Senkung, T-Abflachung, QT-Verlängerung
- Magen/Darm: evtl. Darmspasmen u.a. (78).

Es ist bisher nicht geklärt, warum sich nach einer SAB eine Hypomagnesiämie entwickelt. Die renale Ausscheidung von Magnesium ist eine unwahrscheinliche Ursache, weil sich die Hypomagnesiämie innerhalb von Stunden nach der SAB entwickelt. Um eine erhöhte renale Ausscheidung auszuschließen, sollten Urinproben untersucht werden (64).

In den letzten zehn Jahren wurde die Rolle von Magnesium im SAB-Management in mehreren klinischen und experimentellen Studien untersucht. Eine Meta-Analyse von acht ausgewählten Forschungsversuchen (936 PatientInnen) zeigt, dass eine Magnesiumbehandlung ein besseres Outcome im Vergleich zur Kontrollgruppe mit sich bringt und eine wertvolle Therapie in der SAB-Behandlung darstellt. PatientInnen können Magnesium individuell unterschiedlich verarbeiten und verstoffwechseln, je nach Variationen in der Genetik, Komorbiditäten (z.B. Nierenversagen) und ihrem Ernährungszustand vor der

Blutung. Die gleiche tägliche Dosis von Magnesium kann bei einzelnen PatientInnen zu verschiedenen Serumspiegeln führen. Daher empfiehlt sich, anstatt einer konstanten Infusionsrate Magnesium so zu dosieren, dass therapeutische Serumbereiche erzielt werden. Anstatt einer universellen Dosis sollte der optimale Zielwert mittels einer neuen Studie bestimmt werden, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Um das Outcome zu vergleichen, müssten klinischer Status, angiographischer Vasospasmus, schlechte und gute Ergebnisse sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten untersucht werden (91).

Ein zerebraler Vasospasmus tritt nach der SAB aufgrund mehrerer Kaskaden von komplexen Ereignissen in den betroffenen Nervenzellen und Blutgefäßen auf, die in drei Hauptkategorien unterteilt werden können. Dazu gehören: erhöhte Spiegel von intrazellulärem Calcium (Ca^{2+}), erhöhte Produktion von vasoaktiven Substanzen und auch strukturelle Schädigung von arteriellen Gefäßwänden. Magnesiumsulfat ist ein physiologischer Ca^{2+} -Antagonist, der in vielen medizinischen Fachbereichen angewandt wird (92).

Symptomatische Therapie: Orale Substitutionstherapie bei normalem Magnesiummangel: 10-30 mmol Mg /d (78).

1.8 Diskussion

Der Anteil der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung beträgt 5-7% aller Insulte, die Inzidenz beträgt etwa 10/100.000 Einwohner pro Jahr. Pro Jahr sind ca. 36.000 PatientInnen in der Europäischen Union von einer aSAB betroffen.

Obwohl die aSAB eine relativ seltene Krankheit ist, kommt sie bei jüngeren Menschen (zwischen 50 und 60 Jahren) vor und hat eine sehr hohe Mortalitätsrate und bei überlebenden PatientInnen eine hohe Invaliditätsrate. 40% der Betroffenen versterben innerhalb eines Monats nach Eintreten der aSAB und bis zu 50% der Überlebenden bleiben neurologisch eingeschränkt.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde die Datenlage betreffend Elektrolytstörungen infolge einer aSAB untersucht. Komplikationen treten sehr oft nach einer aSAB auf; 79% der PatientInnen haben während des Krankenhausaufenthalts eine Komplikation, 55% der PatientInnen zwei oder mehr. Die Komplikationen verschlechtern die Prognose nach aSAB und erhöhen die Sterblichkeit.

Als Therapie der aSAB kommen die neurochirurgische Operation mit Clipping des Aneurysmas und die interventionell radiologische, endovaskuläre Therapie mittels Coiling in Frage. In beiden Fällen ist eine adäquate anästhesiologische und intensivmedizinische Behandlung notwendig. Die Therapie der Elektrolytstörungen ist in den SAB-Leitlinien nicht einheitlich geregelt, obwohl diese Veränderungen sehr häufig sind und das Outcome wesentlich beeinflussen. Die Pathogenese der Elektrolytstörungen steht im engen Zusammenhang mit den Adaptationsmechanismen des Gehirns nach der aSAB, sie ist aber noch nicht vollständig geklärt.

Die anästhesiologische und intensivmedizinische Herausforderung besteht darin, einerseits die häufig auftretenden Elektrolytstörungen optimal zu behandeln und andererseits den cerebralen Perfusionsdruck in Abhängigkeit von intracranielem Druck und systemischem arteriellen Blutdruck aufrecht zu erhalten. Komplikationen wie das Auftreten eines Hirnödems und Komorbiditäten der PatientInnen wie z.B. Cardiomyopathie oder Niereninsuffizienz erschweren die Therapie dieser lebensbedrohlichen Erkrankung zusätzlich.

Die Hyponatriämie ist die bislang am besten untersuchte Elektrolytstörung, die genaue Pathogenese ist aber noch nicht restlos geklärt. Sie tritt generell sehr oft bei hospitalisierten PatientInnen (14,5%) auf.

Eine Hyponatriämie unter 135 mmol/L findet sich bei 56,6% der PatientInnen nach aSAB; unter 130 mmol/L bei 19,6%. Die Studie von *Gill* et al. zeigt, dass eine schwere Hyponatriämie die Mortalität bis auf 28% steigert, im Vergleich zu 9% in der Kontrollgruppe mit Eunatriämie.

Die Behandlung der Hyponatriämie ist von der Ursache abhängig, sie kann infolge von SIADH, Hypophyseninsuffizienz, Hypovolämie, zentralem Salzverlustsyndrom oder Übertransfusion auftreten. Die größte Studie, die Hyponatriämien bei SAB-PatientInnen untersuchte, fand SIADH als die häufigste Ursache.

Einerseits sind meist hohe Infusionsvolumina erforderlich, für die SIADH-Behandlung ist hingegen eine Flüssigkeitsrestriktion nötig. Natrium (Na⁺) darf nicht schneller als mit 8 mmol/L über 24 Stunden substituiert werden, da eine zu schnelle Korrektur des Natriumspiegels zum Osmotischen Demyelinisierungssyndrom führt.

22% der SAB-PatientInnen entwickeln hingegen eine Hypernatriämie. Die Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei akuter Hypernatriämie sind sehr hoch und die Überlebenden leiden oft unter neurologischen Folgeerkrankungen. Die Pathogenese der Hypernatriämie bei SAB-PatientInnen bleibt im Detail oft unklar, Studien zeigen aber eine Verbindung mit Herzschädigung, kardialer Dysfunktion und akutem Nierenversagen. Es ist wichtig, die Serumosmolarität schnell zu erhöhen, weil eine schnelle Behandlung die Prognose verbessert und das Risiko von Krämpfen und Hirnödemen senkt.

Die Hypokaliämie ist eine weniger bekannte Komplikation der SAB vor allem unter Barbiturat-Therapie, die zu arteriellen Gefäßspasmen nach SAB einsetzt. Die Hypothese steht im Raum, dass sich eine Hyperkaliämie als ein Rebound-Effekt einer Barbiturat-induzierten Hypokaliämie entwickeln kann.

Um genauere Leitlinien zur optimalen Therapie der Elektrolytstörungen infolge der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung erstellen zu können, sind eindeutig mehr Daten aus kontrollierten, randomisierten Studien erforderlich.

Literatur:

1. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R, others. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054–1061.
2. J.Kerr van Gijn. Subarachnoid haemorrhage. *lancet*. 2007;306–18.
3. Becker W, Denk H, Ph. U. Heitz, H Moch. *Pathologie. Gefessfehlbildungen*. 4. Aufl. münchen: Elsevier GmbH, Der Urban und Fischer; 2008. 268-270 S.
4. Prof. Dr.med.Werner Hacke Hrsg, Prof. Dr.med. Wolfgang Wick, Prof. Dr. med. Dr.h.c. Stefan Schwab, Prof. Dr. med. Dipl.Inf (FH) Peter Artur Ringleb, Prof. Dr.med. Martin Bendszus. *Neurologie*. 14. Aufl. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. 284-300 S.
5. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989;20(6):718–724.
6. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Dezember 2007;78(12):1365–72.
7. Prof. Dr. med Thomas J. Vogl; Prof. Dr. med. Wolfgang Reith; Prof. Dr. med. Ernst J. Rummeny. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. 113-120 S.
8. Barth A. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung. *Schweiz Ärztesztg*. 2000;81(23):1249–57.
9. 1024px-Wikipedia_intracranial_aneurysms_-_inferior_view_-_heat_map.jpg.
10. Wiebers DO, Investigators IS of UIA, others. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*. 2003;362(9378):103–110.
11. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(5):1173–1175.
12. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, u. a. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Systematic Review of Epidemiological Studies. *Stroke*. 1. Dezember 2005;36(12):2773–80.
13. Bor ASE, Rinkel GJE, Adami J, Koffijberg H, Ekbom A, Buskens E, u. a. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain*. 1. Oktober 2008;131(10):2662–5.
14. J. van Gijn and G.J.E. Rinkel. Subarachnoid haemorrhage : diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124:249–78.

15. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoidal haemorrhage. *Lancet*. 1994;344:590–3.
16. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2007;369(9558):306–318.
17. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14–20.
18. Teasdale GM, Drake CG, Hunt WE, Kassell NF, Sano K, Pertuiset B. A universal subarachnoid haemorrhage scale: Report of committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:1457.
19. Fischer CM, Kistler JP, Davis JM,. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6:1–9.
20. Vermeulen M, Van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(5):365.
21. White PM, Teadsale E, Wardlaw JM, Easton V. What is the most sensitive non-invasive imaging strategy for the diagnosis of intracranial aneurysms? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):322–328.
22. Raaymakers TW, Buys PC, Verbeeten Jr B, Ramos LM, Witkamp TD, Hulsmans FJ, u. a. MR angiography as a screening tool for intracranial aneurysms: feasibility, test characteristics, and interobserver agreement. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(6):1469–1475.
23. [https://en.wikipedia.org/wiki/Subarachnoid_hemorrhage#/media/File:Subarachnoid P.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Subarachnoid_hemorrhage#/media/File:Subarachnoid_P.png).
24. [Wikipedian_getting_a_lumbar_puncture_\(2006\).jpg](#).
25. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342(1):29–36.
26. Stainlies D Souza, MBBS, FRCA, FCARCSI. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Anesth*. Juli 2015;27 (3):222–40.
27. Dr.med. Karl F.Masuhr, Dr.med. Marianne Neumann. *Neurologie*. 6. Aufl. 1989,7007 Georg Thieme Verlag; 2007. 419-425 S.
28. Prof.Dr. med. Michael Schirmer. *Neurochirurgie*. 10. Aufl. München: Elsevier GmbH, Der Urban und Fischer; 2005. 272-287 S.
29. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms Within 24 Hours Improve Clinical Outcome? *Stroke*. 1. Juli 2011;42(7):1936–45.
30. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, u. a. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised

- comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet*. 2005;366(9488):809–817.
31. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, u. a. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 1. Juni 2012;43(6):1711–37.
 32. Bryan RN, Rigamonti D, Mathis JM. The treatment of acutely ruptured cerebral aneurysms: endovascular therapy versus surgery. *Am J Neuroradiol*. 1997;18(10):1826–1830.
 33. Gruber, A., K. Ungersbock, et al. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. 1998;(42 (2)):258–67.
 34. Kan, Peter MD, MPH, Jahshan, Shady MD, Yashar... Feasibility, safety, and periprocedural complications associated with endovascular treatment of selected ruptures aneurysms under conscious sedation and local anesthesia. *Neurosurgery*. Februar 2013;(72(2)):216–20.
 35. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0b/HirnAneurysma.jpg>.
 36. [http://pictures.doccheck.com/de/photo/17058/hirneaneurysma clipping](http://pictures.doccheck.com/de/photo/17058/hirneaneurysma_clipping)
 37. Wong G, Mak, Lu Yeow Yuen G. Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag*. Juli 2013;353.
 38. Seule, Martin A.M.D.;Muroi, Carl M.D; Therapeutic Hypothermia in Patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. Januar 2009;(64 (1)):86–93.
 39. Wicks, Robert T. BS; Pradilla, ustavo MD; Razza, Shaan M.Md. Impact of Changes in Intraoperative Somatosensory Evoked potentials on Stroke after Clipping of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. Mai 2012;70 (5):1114–24.
 40. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, u. a. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage*: *Crit Care Med* [Internet]. Januar 2006 [zitiert 18. Februar 2016];PAP. Verfügbar unter: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-900000000-00042>
 41. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*. 2001;32(5):1176–1180.
 42. Spendel MC. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen. *J Für Neurol Neurochir Psychiatr*. 2008;9(2):20–30.
 43. Inagawa T, Yahara K, Ohbayashi N. Risk Factors Associated with Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(6):465–73.

44. Dhar R, Scalfani MT, Blackburn S, Zazulia AR, Videen T, Diring M. Relationship Between Angiographic Vasospasm and Regional Hypoperfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1. Juli 2012;43(7):1788–94.
45. Adams HP Jr, Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the cooperative aneurysmal study. *Neurology*. 1987;37:1586–1591.
46. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj*. 1989;298(6674):636–642.
47. Tykocki T. A dilemma regarding the optimal administration of nimodipine in the subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. Juli 2015;157(7):1131–2.
48. Findlay JM. The Present Role of “Triple-H” Therapy in the Management of Cerebral Vasospasm. *World Neurosurg*. August 2010;74(2–3):244–6.
49. Adamczyk P, He S, Amar AP, Mack WJ. Medical Management of Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Current and Emerging Therapeutic Interventions. *Neurol Res Int*. 2013;2013:1–10.
50. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint LG, McClelland RL, et al. Pulmonary Complications of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Neurosurgery. *Neurosurgery*. Mai 2003;52(5):1025–32.
51. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors Related to Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Neurosurgery. *Neurosurgery*. April 2003;52(4):763–71.
52. Brellier C, Meier U, Gräwe A, Lemcke J. The dilemma of complicated shunt valves: How to identify patients with posthemorrhagic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage who will benefit from a simple valve? *J Neurosci Rural Pract*. 2016;7(1):48.
53. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 25. Februar 2014;170(3):G1–47.
54. Biswas M, Davies JS. Hyponatraemia in clinical practice. *Postgrad Med J*. 1. Juni 2007;83(980):373–8.
55. Giuliani C, Peri A. Effects of Hyponatremia on the Brain. *J Clin Med*. 28. Oktober 2014;3(4):1163–77.
56. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4(1):1.
57. Hannon M, Thompson C. Neurosurgical Hyponatremia. *J Clin Med*. 14. Oktober 2014;3(4):1084–104.
58. Saramma P, Menon Rg, Srivastava A, Sarma Ps. Hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Implications and outcomes. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4(1):24.

59. vrsajkov vladimir, jovanovic gordana, stanisavljevic snezana, uvelin arsen, vrsajkov jelena pantic. CLINICAL AND PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF HYPONATREMIA AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE. *Balk Med J [Internet]*. 1. Mai 2012 [zitiert 8. Juni 2016]; Verfügbar unter: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.5152/balkanmedj.2012.037>
60. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, u. a. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia ? a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. August 2006;65(2):246–9.
61. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. *Am J Med*. September 2009;122(9):857–65.
62. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, u. a. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. März 2006;64(3):250–4.
63. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol*. 1. Juni 2010;162(Suppl1):S5–12.
64. Hannon MJ, Behan LA, O’Brien MMC, Tormey W, Ball SG, Javadpur M, u. a. Hyponatremia Following Mild/Moderate Subarachnoid Hemorrhage Is Due To SIAD and Glucocorticoid Deficiency and not Cerebral Salt Wasting. *J Clin Endocrinol Metab*. Januar 2014;99(1):291–8.
65. Hannon MJ, Behan LA, O’Brien MMC, Tormey W, Ball SG, Javadpur M, u. a. Hyponatremia Following Mild/Moderate Subarachnoid Hemorrhage Is Due To SIAD and Glucocorticoid Deficiency and not Cerebral Salt Wasting. *J Clin Endocrinol Metab*. Januar 2014;99(1):291–8.
66. Rahman M, Friedman WA. HYPONATREMIA IN NEUROSURGICAL PATIENTS: CLINICAL GUIDELINES DEVELOPMENT. *Neurosurgery*. November 2009;65(5):925–36.
67. Rabinstein AA, Bruder N. Management of Hyponatremia and Volume Contraction. *Neurocrit Care*. Oktober 2011;15(2):354–60.
68. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):561–567.
69. Adroque HJ, Madias NE. Hypernatremia. *New Engl J Med*. 2000;(342):1493–9.
70. Kim SW. Hypernatremia: successful treatment. *Electrolyte Blood Press*. 2006;4(2):66–71.
71. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Effects of hypernatremia on organic brain osmoles. *J Clin Invest*. 1. Mai 1990;85(5):1427–35.
72. Qureshi AI, Suri MFK, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, u. a. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;50(4):749–756.
73. Alimohamadi M, Saghafinia M, Alikhani F, Danial Z, Shirani M, Amirjamshidi A, u. a. Impact of electrolyte imbalances on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective study. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(1):29.

74. Beseoglu K, Etminan N, Steiger H-J, Hänggi D. The relation of early hypernatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* August 2014;123:164–8.
75. Fisher LA, Ko N, Miss J, Tung PP, Kopelnik A, Banki NM, u. a. Hypernatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH. *Neurocrit Care.* 2006;5(3):180–185.
76. Kumar AB, Shi Y, Shotwell MS, Richards J, Ehrenfeld JM. Hypernatremia is a Significant Risk Factor for Acute Kidney Injury After Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Neurocrit Care.* April 2015;22(2):184–91.
77. Bernd Grabensee unter Mitarbeit von M.Brause, M.Cohen, St.Degenhardt, E.Flicker.... *Checkliste Nephrologie.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1998.
78. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* Gerd Herold, köln; 2008.
79. Peter Katanko, Eva ebetaroither. Hypernatriämie. *Österr Ärztezg.* Mai 2008;10(9):40–5.
80. Jordan M, Caesar J. Hypokalaemia: Improving the investigation, management and therapeutic monitoring of hypokalaemic medical inpatients at a district general hospital. *BMJ Qual Improv Rep.* 2015;4(1):u209049.w3670.
81. Fukui S, Otani N, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Ohnuki A, Miyazawa T... Female gender as a risk factor for hypokalemia and QT prolongation after subarachnoid hemorrhage. 2002;59(1):134–6.
82. Ybanez N, Agrawal V, Tranmer BI, Gennari FJ. Severe Hypokalemia in a Patient With Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Kidney Dis.* März 2014;63(3):530–5.
83. Buckley MS, LeBlanc JM, Cawley MJ. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit: *Crit Care Med.* Juni 2010;38:S253–64.
84. Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. *Circulation.* 28. November 2005;112(24_suppl):IV-121-IV-125.
85. Schepkens H, Vanholder R, Billiow J-M, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med.* 2001;110(6):438–441.
86. Finfer SR, Ferch R, Morgan MK. Barbiturate coma for severe, refractory vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Intensive Care Med.* 1999;25(4):406–409.
87. Cairns CJ, Thomas B, Fletcher S, Parr MJ, Finfer SR. Life-threatening hyperkalemia following therapeutic barbiturate coma. *Intensive Care Med.* September 2002;28(9):1357–60.
88. Evans KJ. Hyperkalemia: A Review. *J Intensive Care Med.* 1. September 2005;20(5):272–90.
89. Ana Patricia Antunes, Alois Josef Schiefecker, Ronny Beer, Bettina Pfausler, Florian Sohn, Marlene Fischer, Anelia Dietmann. Higher brain extracellular potassium is associated with brain metabolic distress and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Antunes Al Crit Care.* 2014;18.

90. Westermaier T, Stetter C, Kunze E, Willner N, Raslan F, Vince GH, u. a. Magnesium treatment for neuroprotection in ischemic diseases of the brain. *Exp Transl Stroke Med.* 2013;5(1):1.
91. Chen T, Carter B. Role of magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage management: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Asian J Neurosurg.* 2011;6(1):26.
92. Walter M van den Bergh, Rick M Dijkhuizen, Gabriel JE Rinkel. Potentials of magnesium treatment in subarachnoid hemorrhage. *Magnes Res.* 2004;(17(4)):301–13.