

Neuroendokrine Dysfunktion nach Subarachnoidalblutung

I. Kreitschmann-Andermahr, E. Poll, J. Gilsbach

Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Aachen

Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die weitreichende Folgen für die betroffenen Patienten hat. Fortschritte in der Behandlung haben zwar die Chancen auf eine gute Erholung nach der Blutung verbessert, aber sogar bei Patienten, deren neurologisches Ergebnis als gut betrachtet werden kann, können Einschränkungen der Lebensqualität sowie in kognitiven und emotionalen Bereichen bestehen. Die Überschneidung der Symptomatik mit der von Patienten, die an einer Hormonstörung der hypophysär-hypothalamischen Achse leiden, hat in den letzten Jahren Studien angestoßen, die die Prävalenz von Hormonstörungen nach SAB untersuchten. Auch wenn übereinstimmend eine hohe Anzahl hypophysär-hypothalamisch bedingter Hormonausfälle nach SAB beobachtet werden konnte, ist die Frage nach den Risikofaktoren, welche zur Pathogenese der Hypophyseninsuffizienzen nach SAB beitragen, noch ungeklärt. In Analogie zu Patienten mit klassischen hypophysären Erkrankungen (Hypophysenadenom), aber auch zu Patienten, die aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas Hormonstörungen aufweisen, kann auch bei SAB-Patienten davon ausgegangen werden, dass unerkannte hormonelle Defizite Rehabilitation und Langzeitverlauf negativ beeinflussen. Therapeutische Erfahrungen sind bislang nicht publiziert, die bisherige Datenlage legt jedoch nahe, dass bei Patienten nach aneurysmatischer SAB eine endokrinologische Diagnostik und eine adäquate Substitutionstherapie erfolgen sollte. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die aktuelle Studienlage sowie Empfehlungen zum praktischen Vorgehen.

Schlüsselwörter: aneurysmatische Subarachnoidalblutung, Hypophyseninsuffizienz, Hypocortisolismus, Wachstumshormonmangel

Neuroendocrinological dysfunction after subarachnoid haemorrhage

I. Kreitschmann-Andermahr, E. Poll, J. Gilsbach

Abstract

Aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH) is a severe and life-threatening illness which has an enormous impact on the later life of the affected patients. Advances in the treatment of SAH have enhanced the prospect of a good recovery, but even those patients with a good neurological result oftentimes retain a reduced quality of life as well as cognitive and emotional disturbances. The overlap of the chronic symptoms of SAH survivors with those patients who suffer of untreated hypopituitarism has sparked a number of studies dealing with the neuroendocrine consequences of aneurysmal SAH. Although the studies have affirmed a large extent of hypothalamic-pituitary hormone deficiencies after SAH the question of risk factors contributing to pituitary deficiency in these patients is still unresolved. In analogy to patients with classic pituitary disease such as pituitary adenoma as well as patients with hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury, it can be assumed that also in SAH patients undiagnosed neuroendocrine dysfunction can negatively affect rehabilitation and long-term prognosis. Therapeutic experiences with hormone replacement in this patient group are as of yet unpublished, but the available data suggest that SAH survivors should undergo endocrinological investigation and appropriate hormone replacement therapy. This article provides an overview of current studies and gives recommendations for clinical practice.

Key words: aneurysmal subarachnoid haemorrhage, hypopituitarism, hypocortisolism, growth hormone deficiency

© Hippocampus Verlag 2006

Neuroendokrine Dysfunktion nach Subarachnoidalblutung

Die spontane Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine Blutung in die Subarachnoidalräume zwischen Arachnoidea und Cortexoberfläche des Gehirns, der in ca. 85% aller

Fälle ein rupturiertes Aneurysma des Circulus Willisii zugrunde liegt. Aufgrund der schlechten Prognose des Spontanverlaufs der aneurysmatischen SAB, der durch oft fatale Nachblutungen gekennzeichnet ist, zielt die neurochirurgische bzw. neuroradiologisch-interventionelle The-

rapie der aneurysmatischen SAB darauf ab, das Aneurysma als Blutungsquelle möglichst früh und vollständig aus der Zirkulation auszuschalten. Als Folge der verbesserten neurochirurgischen und endovaskulären Maßnahmen zur frühen Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas sowie der spezialisierten postinterventionellen intensivmedizinischen Behandlung sind nach einer SAB für Außenstehende wahrnehmbare körperliche Gebrechen seltener geworden. Nur noch ca. 20% der Patienten weisen sechs Monate nach der akuten Blutung neurologische Defizite wie z. B. Paresen oder Aphasien auf [21]. Dennoch leiden viele Patienten noch Jahre nach der Blutung unter persistierenden neuropsychologischen, psychosozialen und psychiatrischen Folgeerscheinungen der Blutung, sind in ihrem Alltagsleben häufig dauerhaft stark beeinträchtigt und müssen als chronisch krank betrachtet werden. Eine Vielzahl von Studien belegen, dass ein großer Teil der Patienten noch mehrere Jahre nach dem akuten Ereignis unter bedeutsamen kognitiven und emotionalen Einschränkungen sowie Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität leidet, auch wenn das neurologische Ergebnis als gut betrachtet werden kann [5, 16, 19, 28, 30, 37, 41, 50]. Die gleiche Lebensqualität wie vor der Blutung wird von den meisten Patienten auf Dauer nicht mehr erreicht [18, 29]. Herauszuheben ist auch, dass beinahe die Hälfte aller Patienten nicht mehr voll in ein produktives Arbeitsleben integriert werden kann [10, 45].

Subjektive Beschwerden umfassen neben der Angst vor einer erneuten Blutung [38] auch häufig Kopfschmerzen, eine verstärkte Ermüdbarkeit, Ablenkbarkeit und eine erhöhte Reizbarkeit [26, 27]. Studien haben weiterhin Schlafstörungen [49], erhöhte generelle Angst und Depression [8, 19, 52] sowie Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung [45, 46] als Dauerfolgen einer SAB nachweisen können.

Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität, Fatigue, Depression, soziale Isolation und Arbeitsunfähigkeit sind nicht nur spezifische Folgen der SAB, sondern auch typische Symptome von Patienten mit einer Hormonstörung durch eine partielle oder komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz [51]. Trotz dieser Überschneidungen in Lebensqualitätseinbußen und psychosozialen Einschränkungen sind Hormonstörungen als eine potentielle Ursache der Beeinträchtigungen von SAB-Patienten erst seit kurzem Gegenstand der Forschung.

Dabei lassen es die nahen anatomischen Nachbarschaftsbeziehungen hypophysär-hypothalamischer Strukturen zum Circulus arteriosus Willisii durchaus plausibel erscheinen, dass Aneurysmen dieser Gefäße, insbesondere der Arteria communicans anterior (ACoA), deren perforierende Äste Teile des Hypothalamus versorgen [15], oder eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung zu einer neuroendokrinen Dysfunktion führen könnten. Als pathophysiologische Mechanismen kämen ein Druckeffekt des unrupturierten Aneurysmas auf hypothalamische Strukturen, lokale Gewebefibrosen infolge dieses Druckeffektes, toxische oder

entzündliche Veränderungen aufgrund des Blutaustritts aus dem rupturierten Aneurysma, der mit der SAB assoziierte abrupte Anstieg des intrakraniellen Drucks, vasospastisch bedingte Ischämien oder behandlungsbedingte Schädigungen von Hypophyse und Hypothalamus in Frage.

Bereits im Jahr 1963 wurde eine neuropathologische Arbeit publiziert, die ein hohes Ausmaß hypothalamischer Schäden bei Patienten belegt, die kurz nach einer aneurysmatischen SAB verstorben waren [14]. Aktuelle Studien haben darüber hinaus Hinweise für die hohe Prävalenz hypophysär-hypothalamischer Störungen bei Patienten erbracht, die zwischen drei Monaten und mehreren Jahren nach einer aneurysmatischen SAB untersucht worden waren [3, 7, 17, 33, 36]. Diese Arbeiten haben die Aufmerksamkeit darauf gerichtet, dass neuroendokrine Funktionsstörungen eine weitaus häufigere Folgeerscheinung der aneurysmatischen SAB darstellen als bislang angenommen.

Historische Studien zu Hormonstörungen nach spontaner Subarachnoidalblutung

Dass intrakranielle Aneurysmen hypophysäre Tumore nachahmen und neuroendokrine Störungen verursachen können, ist bereits seit vielen Jahrzehnten bekannt [22, 53]. Jedoch ist nur bei einem Patienten, dessen Fall 1961 veröffentlicht wurde [23], dokumentiert, dass die Hormonstörungen nach einer SAB aufgrund der Ruptur eines ACoA-Aneurysmas auftraten. In den anderen publizierten Falldarstellungen waren Hormonstörungen wahrscheinlich hauptsächlich die Folge des Drucks eines großen unrupturierten Aneurysmasacks auf hypophysäre und hypothalamische Strukturen. In Analogie zu der Seltenheit klinischer Beobachtungen SAB-assoziiierter Hormonstörungen wurde dieses Phänomen lediglich in zwei klinischen Studien in den 60er und 70er Jahren untersucht.

Die erste strukturierte endokrinologische Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHNA) nach Subarachnoidalblutung wurde 1969 von *Jenkins* und Mitarbeitern publiziert [31]. Diese Studie war die erste, die eine hohe Inzidenz corticotroper Funktionsstörungen (11/17 Patienten) einen Monat nach aneurysmatischer SAB zeigte, wobei eine partielle Normalisierung der corticotropen Achse bei der Mehrzahl der Patienten nach weiteren vier Wochen zu verzeichnen war.

Sechs Jahre später publizierte die Arbeitsgruppe um *Osterman* [42] die Ergebnisse der endokrinologischen Untersuchung von 50 Patienten, die mindestens 3,5 Monate zuvor eine aneurysmatische SAB erlitten hatten. Mit den damaligen Methoden wurde einmal eine Hypothyreose sowie bei acht Patienten eine Störung der corticotropen Funktion beobachtet. Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe gehören zu den frühesten Hinweisen darauf, dass hypothalamisch-hypophysäre Störungen bei Patienten, die eine aneurysmatische SAB überlebt haben, auftreten können, aber dass ein ausgeprägter Hypopituitarismus offensichtlich eine Rarität darstellt.

Prävalenz hypophysär-hypothalamischer Läsionen nach SAB in der neuropathologischen Literatur

In den 60er und 70er Jahren zeigten eine Reihe neuropathologischer Studien die große Häufigkeit hypophysärer [9, 34, 44] und hypothalamischer [13] Schäden nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) auf. Jedoch war nur eine 1963 veröffentlichte Untersuchung den hämorrhagischen und ischämischen Läsionen des Hypothalamus bei Patienten, die kurz nach der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas des Circulus Willisii verstorben waren, gewidmet [14]. Bei 101 konsekutiv infolge einer aneurysmatischen SAB verstorbenen Personen lagen in 65 Fällen (68%) hypothalamische Schäden zum Zeitpunkt der Autopsie vor, sowohl in Form ischämischer Nekrosen als auch von Makro- und Mikrohämmorrhagien. Besonders hypothalamische Mikrohämmorrhagien waren in ihrem räumlichen Auftreten bemerkenswert selektiv und konzentrierten sich auf die paraventriculären und supraoptischen Kerngebiete, so dass diese eingbluteten Kerngebiete mit bloßem Auge erkenntlich waren. Als eine mögliche Erklärung für diese selektiven Einblutungen postulierte der Autor *Crompton* eine temporäre Obstruktion der venösen Drainage in diesen besonders dicht vaskularisierten Kerngebieten infolge des erhöhten Drucks in der chiasmatischen Zisterne, wenn diese aufgrund einer Aneurysmablutung tamponiert wird. Darüber hinaus beobachtete er Regionen ischämischer Nekrosen, perivaskuläre Kugelblutungen und massive Einblutungen in den Hypothalamus aufgrund des subarachnoidalen Blutes, welches aus dem Aneurysma durch den Hypothalamus in die Ventrikel eingebrochen war. Als mögliche pathogenetische Faktoren für die hypothalamischen Läsionen postulierte er weiterhin eine direkte Schädigung der feinen hypothalamischen Arterien im Subarachnoidalraum durch den arteriellen Blutaustritt aus dem Aneurysma sowie mögliche sekundäre Schädigungsmechanismen, z. B. durch eine vasospastische Konstriktion dieser Gefäße. Darüber hinaus beschrieb er eine Distorsion der perforierenden Arterien durch das in die Gefäßscheide hineingepresste subarachnoidale Blut. Systematische neuropathologische Untersuchungen der Hypophyse nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung sind bisher nicht durchgeführt worden. *Kornblum* und *Fischer* [34] erwähnen jedoch in ihrer Arbeit über Hypophysenschäden nach SHT, dass eine Einblutung in die Hypophysenkapsel häufig nach der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas beobachtet werden konnte. Diese Fälle stellten einen Teil der Kontrollgruppe zu den untersuchten Patienten dar, die infolge eines SHT verstorben waren. Zusätzlich beschrieben *Rap* und *Zaremba* [48] bei einem Patienten, der kurz nach einer aneurysmatischen SAB verstorben war, konfluierende Einblutungen, die einige Bezirke der Adenohypophyse zerstört hatten, und einen hämorrhagischen Fokus im Infundibulum zusätzlich zu hypothalamischen Läsionen.

Aktuelle Studien zu Hormonstörungen nach SAB

Endokrinologische Funktionsdiagnostik

Zur besseren Interpretation der im folgenden aufgeführten aktuellen Studien zur Hormoninsuffizienz nach SAB seien die am häufigsten verwendeten endokrinologischen Methoden kurz dargestellt.

Hormone unterliegen einer zirkadianen Rhythmik und Feedback-Regulation und werden meist zyklisch (z. B. Cortisol) oder pulsatil (z. B. Wachstumshormon, GH) sezerniert, daher sind zu einem einzelnen Zeitpunkt gemessene Werte dieser beiden Hormone wenig aussagekräftig. Die meisten GH-Wirkungen werden darüber hinaus durch den hauptsächlich in der Leber synthetisierten Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) vermittelt, welcher sich durch fehlende tageszeitliche Schwankungen auszeichnet. Trotzdem ist bei Patienten mit einer im Erwachsenenalter auftretenden somatotropen Insuffizienz die Messung des Serum IGF-I von eingeschränkter diagnostischer Wertigkeit, da nur 30% aller Patienten mit nachgewiesenem GH-Mangel IGF-I Spiegel im unteren alterskorrigierten Normbereich aufweisen [24].

Zur Diagnosestellung einer somatotropen oder corticotropen Insuffizienz sind daher in der Regel endokrinologische Stimulationstests erforderlich, wobei zwischen direkten und indirekten Stimulationstests unterschieden wird. Bei ersteren wird eine pharmakologische Dosis eines synthetisch hergestellten Peptids (z. B. Releasing-Hormon) injiziert und die Hormonantwort des Zielorgans gemessen. Für die Diagnose eines GH-Mangels wird Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) als hypothalamisches Releasinghormon häufig in Kombination mit der Aminosäure Arginin (ARG) im GHRH-ARG-Test verwendet. Sowohl Arginin als auch GHRH stimulieren die Sekretion von GH, ersteres über eine Bremsung der Somatostatinsekretion, letzteres ist der direkte hormonelle Stimulus. Der Test zeigt jedoch eine geringe Zuverlässigkeit bei stark übergewichtigen Patienten [6]. Body Mass Index (BMI) abhängige Cut-Off-Werte sind im Jahr 2005 publiziert worden [12].

Zur Diagnose einer länger bestehenden corticotropen Insuffizienz kann der Adrenocorticotropes-Hormon-Kurztest (ACTH-Kurztest) angewandt werden. Dieser Test wurde ursprünglich zum Nachweis einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz entwickelt [54]. Bei der Diagnostik einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz im Rahmen eines Hypopituitarismus wird er unter der Prämisse verwendet, dass aufgrund des chronischen ACTH-Mangels eine abgeschwächte Reaktion der Nebennieren auf exogen verabreichtes ACTH zustande kommt.

Der bekannteste indirekte endokrinologische Stimulationstest ist der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT), bei dem die Ausschüttung der Stresshormone Cortisol und GH über die Erzeugung des definierten Reizzustandes der Unterzuckerung induziert wird. Dies bietet den Vorteil, dass die gesamte Hypothalamus-Hypophysen-Zielorgan-Achse beurteilt werden kann. Der IHT ist einer der am häufigsten ein-

gesetzten Tests zur Diagnose eines GH-Mangels und wird als Goldstandard angesehen [1], obwohl Einschränkungen der Reproduzierbarkeit auch dieses Tests beschrieben worden sind [43]. Mit dem IHT kann ein GH-Mangel bei stärker übergewichtigen Patienten zuverlässiger diagnostiziert werden als z. B. mit dem GHRH-ARG-Test [6]. Aus den seltenen, aber potentiell gefährlichen Nebenwirkungen des IHT wie Krampfanfällen, Bewusstseinsstörungen bis zum hypoglykämischen Koma, Rhythmusstörungen und Angina pectoris bei vorhandener koronarer Herzkrankheit ergeben sich die Kontraindikationen des Tests: bekannte koronare Herzerkrankung, bekannte Rhythmusstörungen sowie (medikamentös unbehandelte) Epilepsie. Weitere Kontraindikationen sind ein schwerer Hypocortisolismus, Glykogenspeicherkrankheiten sowie eine unbehandelte Hypothyreose.

Eine Insuffizienz der thyreotropen und gonadotropen Hormonachse lässt sich in den meisten Fällen durch basale Hormonmessungen (hypophysäre und Zielhormone) diagnostizieren und ein endokrinologischer Stimulationstest ist in der Regel nicht erforderlich. Bei der Bestimmung des Testosterons beim Mann sind aufgrund der pulsatischen Ausschüttung ggf. wiederholte Bestimmungen notwendig, während bei der Interpretation des Estradiolwertes bei der Frau die Zyklusphase beachtet werden muss.

In einigen Fällen werden auch dynamische Stimulations-tests (in der Regel mit Releasinghormonen) zur Beurteilung dieser beiden Hormonachsen verwendet.

Aktuelle Datenlage zu Hormonstörungen nach SAB

Zwischen den Jahren 2000 und 2005 wurden fünf Studien mit insgesamt 122 Patienten publiziert, in denen Patienten zwischen drei Monaten und mehreren Jahren nach SAB untersucht worden waren. Die gemittelte Häufigkeit von partiellen hypophysär-hypothalamischen Hormonstörungen lag bei 47%. Ein Überblick über diese Studien gibt Tabelle 1.

Eine partielle Dysfunktion der hypophysär-hypothalamischen Achse nach einer aneurysmatischen SAB wurde in jüngster Zeit erstmals von *Kelly et al.* 2000 [33] beschrieben, die in ihrem Kollektiv Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten auch zwei Patienten 3,5 bzw. 13 Monate nach aneurysmatischer SAB einer endokrinologischen Funktionstestung unterzogen und bei beiden Patienten einen GH-Mangel feststellten, definiert als ein maximaler GH-Wert im IHT von weniger als 5 ng/ml.

Brandt et al. [7] beleuchteten in ihrer Publikation den möglichen Zusammenhang zwischen Fatigue nach SAB und hormonellen Störungen. Hierzu untersuchten sie 10 früh operierte Patienten in einem Alter zwischen 41 und 59 Jahren mit deutlichen Symptomen der generellen Erschöpfung sowie eines erhöhten Schlafbedürfnisses mittels 3D-zerebraler Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Erhebung der Basishormonspiegel sowie der Durchführung eines Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon-Tests (LHRH-Test) für die gonadotro-

Autoren	n	Hormonausfälle	Bemerkung
Kelly et al., J Neurosurg 2000	2	beide GH-Mangel	
Aimaretti et al., Clin Endo 2004	40	37,5 %	kein Zusammenhang zwischen Hormonmangel und Fisher Score
Kreitschmann-Andermahr et al., JCEM 2004	40	55 %	kein Zusammenhang zwischen Hormonmangel und klinischen Variablen
Brandt et al., Acta Neurol Scand 2004	10	50 %	3 gesicherte, 2 postulierte Partialinsuffizienzen, bei diesen 5 Patienten Auffälligkeiten im 3-D SPECT
Dimopoulou et al., Stroke 2004	30	47 %	kein Zusammenhang zw. Hormonmangel und klin. Variablen – cave, kein Stim.test für GH-Achse

Tab. 1: Studien zu neuroendokrinen Dysfunktionen nach SAB

pe Achse und eines IHTs. Bei drei Patienten stellten die Autoren klare Befunde eines Gonadotropin- und/oder GH-Mangels fest. Bei zwei weiteren Patienten bestanden nicht eindeutige Hinweise auf eine gonadotrope Insuffizienz. Interessanterweise war bei den fünf Patienten mit klarer oder vermuteter Einschränkung der Hypophysenfunktion ein pathologischer zerebraler Blutfluss im 3D-SPECT in zentrobasalen suprasellären und subfrontalen Bereichen nachzuweisen. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine partiell eingeschränkte Hypophysenfunktion nach SAB zum Fatigue-Syndrom beitragen, diese Störung jedoch nicht alleine erklären kann.

In einer großen multizentrischen Studie untersuchten *Aimaretti et al.* neben 100 Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten auch 40 Patienten drei Monate nach aneurysmatischer SAB [3]. Sie evaluierten die corticotrope, thyreotrope, gonadotrope Achse mittels basaler Hormonassays und verwendeten den GHRH-ARG-Test für die GH-Achse. Multiple und isolierte hormonelle Defizite wurden bei 10 respektive 27,5% der Patienten festgestellt, wobei der schwere GH-Mangel am häufigsten vertreten war (GH < 9 µg/l im GHRH-ARG-Test, 10 Patienten), ein Hypocortisolismus (Morgencortisol < 80 µg/l und niedriges Cortisol im 24-h-Urin) jedoch eine Rarität darstellte. Ein kompletter Ausfall der Hypophysenvorderlappenfunktion war in keinem Fall zu verzeichnen. Nach einem Jahr, so das Fazit der Arbeitsgruppe, waren bei der Mehrzahl der Patienten weiterhin Defizite nachweisbar, auch wenn sich zum Teil neue Defizite einstellten oder sich in anderen Fällen Achsen wieder normalisierten [4]. Ein Zusammenhang zwischen klinischen Variablen und Hormonstörungen wurde von den Autoren nicht beobachtet.

In unserer Aachener Arbeitsgruppe haben wir die Langzeiteffekte der aneurysmatischen SAB auf die neuroendokrine

Funktion anhand von 40 Patienten (26 Frauen, 14 Männer) mit einem guten neurologischen Ergebnis nach der SAB beleuchtet, die zwischen einem und sieben Jahren nach dem akuten Ereignis endokrinologisch untersucht worden waren [36]. Die Patienten durchliefen einen kombinierten Thyreotropes Hormon Releasing Hormon (TRH)-LHRH-Argintest sowie einen IHT zur dynamischen Funktionstestung der Hypophyse. Nur 18 der 40 so getesteten Patienten wiesen eine komplett normale Hypophysenfunktion auf. Dreizehn Patienten wurden mit einer corticotropen Insuffizienz diagnostiziert, während fünf anhand der IHT-Kriterien einen schweren isolierten GH-Mangel aufwiesen. In drei Fällen lag eine kombinierte corticotrope und somatotrope Insuffizienz vor, während eine isolierte sekundäre Hypothyreose einmal beobachtet wurde. Auch in diesem Patientenkollektiv war kein Zusammenhang zwischen klinischen Variablen der Akutphase der Blutung wie z. B. klinischer Zustand bei Aufnahme in das Krankenhaus (gemessen nach der Skala von *Hunt* und *Hess* [25]) oder der Schwere der Blutung auf dem initialen Computertomogramm (Fisher CT-Score [20]) erkenntlich. Zusammenfassend wurde in dieser Studie bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten mit einem guten neurologischen Spätergebnis nach SAB eine neuroendokrine Dysfunktion diagnostiziert, wobei der Schwerpunkt der Hormonstörungen auf der partiellen corticotropen Dysfunktion lag.

Dimopoulou und Kollegen [17] untersuchten 30 konsekutive Patienten mit aneurysmatischer SAB zwischen 12 und 24 Monaten nach dem akuten Ereignis, wobei die gonadotrope und thyreotrope Hormonachse mittels basaler Hormonassays evaluiert wurde. Als Kriterium für eine GH-Insuffizienz legten die Autoren einen IGF-I-Wert < 2 Standardabweichungen (SD) unter ihrem lokalen altersabhängigen Referenzwert fest. Lediglich zur Untersuchung der corticotropen Hormonachse verwendete die Arbeitsgruppe einen dynamischen Hypophysenfunktionstest, den ACTH-Kurztest. Aufgrund dieser Kriterien ermittelten die Autoren bei 11 Patienten (37%) niedrige IGF-I Spiegel vereinbar mit einem GH-Mangel, viermal einen Hypogonadismus (13%), dreimal (10%) einen Hypocortisolismus und zweimal (7%) eine subklinische Hypothyreose. Dabei bestanden in der Regel isolierte endokrinologische Auffälligkeiten ($n=10$), Ausfälle von zwei Hormonachsen lagen bei zwei Patienten vor und bei zwei weiteren waren drei Hormonachsen gestört. Auch in dieser Untersuchung wurde kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer neuroendokrinen Dysfunktion nach SAB und funktionellen Outcome-Scores beobachtet. Bei einer Reanalyse der IGF-I-Spiegel mit 2003 veröffentlichten alterskorrigierten Normwerten für den Nichols Advantage Assay, den die Autoren verwendeten, lagen die IGF-I-Spiegel noch bei sieben der ehemals elf Patienten mehr als zwei SD unter dem Normwert.

Zusammenfassung

In Bestätigung der neuropathologischen Arbeit aus dem Jahr 1963, die ein hohes Ausmaß hypothalamischer Schäden bei Patienten nachweist, die kurz nach einer SAB verstorben waren, konnten aktuelle Arbeiten [3, 4, 7, 17] die hohe Prävalenz neuroendokriner Funktionsstörungen drei Monate bis mehrere Jahre nach der SAB aufzeigen. Hierbei besteht ein gemeinsamer Nenner darin, dass hormonelle Defizite häufiger isoliert als multipel auftraten und dass ein Panhypopituitarismus nicht diagnostiziert wurde. Die am häufigsten betroffenen Hormonachsen sind in den einzelnen Untersuchungen jedoch unterschiedlich, mit einem Schwerpunkt auf einem schweren GH-Mangel [3, 4], niedrigen IGF-I-Spiegeln [17] oder einer corticotropen Dysfunktion [36]. Diese verschiedenen Muster der partiellen hypophysär-hypothalamischen Defizite nach SAB hängen in erster Linie mit den verschiedenen Kriterien und verwendeten Stimulationstests für die Diagnose in der neuroendokrinen Dysfunktion zusammen. Das Vorliegen hormoneller Störungen des Hypophysenvorderlappens in der Akutphase der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist trotz der bekannten Auffälligkeiten des Natrium- und Wasserhaushaltes, die dem Syndrom der inappropriaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), dem zerebralen Salzverlust-Syndrom und iatrogenen Störungen zugeschrieben werden [47], bislang noch gar nicht untersucht worden. In Analogie zu den Daten in Bezug auf

Betroffene Hormonachse	Klinische Symptome	Konstellation der Serumparame-ter
ACTH-Mangel	Schwäche, Müdigkeit, Apathie Gewichtsverlust Hypoglykämie Übelkeit, Erbrechen in Stresssituationen Blässe	Morgencortisol niedrig bis normal Normale Cortisolwerte schließen einen ACTH-Mangel folglich nicht aus.
TSH-Mangel	Kälteintoleranz Trockene, raue Haut Gewichtszunahme Müdigkeit, Lethargie Wesensveränderung Bradykardie	TSH↓, fT_4 und T_3 ↓
FSH-/LH-Mangel	Verminderte/fehlende Sekundärbehaarung Vermehrte periokuläre und periorale Fältelung der Haut, Blässe Bei der Frau: Oligo-Amenorrhö, Mammaatrophie, Infertilität Beim Mann: Infertilität, Libido- und Potenzminderung, kleine, weiche Testes	FSH↓, LH↓ Östradiol (Frauen)↓ Testosteron (Männer)↓
GH-Mangel	Verringerte Muskelmasse Abdominelle Fetteinlagerung Fettstoffwechselstörung (LDLT, HDL↓) Verminderte Leistungsfähigkeit	IGF-I erniedrigt bis normal Normale IGF-I-Werte schließen einen GH-Mangel folglich nicht aus.

Tab. 2: Klinische Symptome und Serumparame-ter bei Hormonstörungen

eine neuroendokrine Dysfunktion in der Akutphase einer traumatischen Hirnschädigung [2] kann jedoch postuliert werden, dass auch bei SAB-Patienten Hormonstörungen in der Frühphase der Erkrankung auftreten können. In diesem Kontext ist insbesondere die Erkennung einer frühen sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz von großer Wichtigkeit, die bei Patienten mit traumatischer Hirnschädigung in der Akutphase einer Arbeit von *Cohan* zufolge bei 53 % der untersuchten Patienten vorliegen soll [11], da ein unerkannter Hypocortisolismus bei diesen Patienten zu dem SIADH beitragen [40] und die Erholung von der Erkrankung substantiell behindern könnte.

Die Frage, wem und wann eine Funktionsprüfung der hypophysär-hypothalamischen Achse nach SAB angeraten werden kann und die Thematik der hormonellen Substitution bedürfen weiterer Klärung, da klinische Prädiktoren für die neuroendokrine Dysfunktion nach SAB noch nicht identifiziert werden konnten und Daten zu hormonellen Störungen in der Akutphase der Erkrankung fehlen. Darüber hinaus sind basale Cortisol- und IGF-I-Spiegel von eingeschränktem Nutzen, um eine hormonelle Insuffizienz nach SAB vorherzusagen [32, 35].

Eine Evaluation der hypophysär-hypothalamischen Achse nach chirurgischen Eingriffen an der Hypophyse wird in der Regel 2–3 Monate nach der Operation empfohlen, um den Einfluss der vorübergehenden mechanischen Irritation der Hypophyse abklingen zu lassen. In Analogie erheben wir bei unseren SAB-Patienten eine endokrinologische Anamnese (wichtig auch die Zyklus-, Potenz- und Sexualanamnese) und führen eine Bestimmung der basalen Hormonspiegel im Blut bei den Patienten durch, die sich von der Blutung nicht vollständig wieder erholt haben oder bei denen anamnestische Hinweise auf eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bestehen. Einen Überblick über die Symptome der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sowie die Konstellation der entsprechenden Serumparameter gibt Tabelle 2. Es bleibt festzuhalten, dass Untersuchungen der basalen Hormonwerte im Serum für die Diagnostik der corticotropen und somatotropen Achse von eingeschränkter Wertigkeit sind.

In Anlehnung an die Empfehlungen zur Substitution von Hormonstörungen anderer Genese führen wir eine Substitution der Schilddrüsen- und Nebennierenachse sofort nach Diagnose eines sekundären Hypothyreoidismus und eines schweren ACTH-Mangels durch. Bei einer partiellen corticotropen Insuffizienz kann die Erstellung eines Notfallausweises sowie die Gabe von Hydrocortison in Stresssituationen ausreichend sein. Einen sekundären Hypogonadismus haben wir bei unseren Patienten mehr als ein Jahr nach der SAB bislang noch nicht beobachtet und eine gonadotrope Störung, die in den ersten Monaten nach der Blutung diagnostiziert wird, kann noch immer adaptive Mechanismen auf die akute Erkrankung reflektieren, ohne dass eine Hormongabe notwendig wird. Obwohl eine Reihe von Langzeituntersuchungen die positiven Effekte einer GH-Substitution bei Erwachsenen mit einem schweren GH-Mangel auf das körperliche und psychologische

Wohlbefinden zeigen konnten [39], fehlen Daten in Bezug auf die Sicherheit und Effizienz der GH-Substitution bei SAB-Patienten. Bei Patienten, bei denen biochemisch und klinisch Hinweise auf einen schweren GH-Mangel bestehen, sollte der potentielle Nutzen einer GH-Substitution idealerweise in kontrollierten klinischen Studien überprüft werden. Da sich die hormonellen Parameter im Verlauf der Zeit erholen, aber auch nach unserer persönlichen Erfahrung noch mit größer werdender Latenz zur Blutung verschlechtern können, ist eine regelmäßige Überprüfung des Hormonstatus sinnvoll.

Für klinische Anwendungen ist jetzt vorrangiges Ziel, standardisierte Empfehlungen für die Diagnose des Hormonmangels nach SAB zu geben. Weitere Studien müssen den zeitlichen Verlauf der endokrinen Störungen erfassen und Risikofaktoren für Störungen des hypophysär-hypothalamischen Systems nach aneurysmatischer SAB herausarbeiten. Auch muss der Effekt der Hormonersatztherapie bei SAB-Patienten, insbesondere der GH-Substitution, systematisch untersucht werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine neuroendokrine Dysfunktion nach einer SAB wesentlich häufiger besteht als bislang angenommen wurde. Das Erkennen einer zusätzlich zu anderen Einschränkungen vorliegenden Hypophyseninsuffizienz ist für Patienten nach SAB potentiell von großer Bedeutung, da wahrscheinlich ist, dass typische Folgeerscheinungen der SAB durch eine neuroendokrine Dysfunktion mitbedingt oder verstärkt werden. Obwohl therapeutische Erfahrungen zur Substitutionstherapie bei SAB-Patienten bislang nicht publiziert sind, legen die derzeitige Datenlage und erste klinische Erfahrungen nahe, dass bei Patienten eine endokrinologische Diagnostik und eine adäquate Substitutionstherapie erfolgen sollte.

Literatur

1. Abs R: Update on the diagnosis of GH deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 (Suppl 2): 3-8
2. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ: Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 584-591
3. Aimaretti G, Ambrosi B, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, Scaroni C, de Marinis L, Benavenga S, Degli Uberti EC, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E: Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 320-326
4. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di SC, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, Fusco A, Del MP, De ME, Faustini-Fustini M, Grimaldi F, Logoluso F, Razzore P, Rovere S, Benavenga S, Uberti EC, De ML, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E: Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6085-6092
5. Berry E, Jones RA, West CG, Brown JD: Outcome of subarachnoid haemorrhage. An analysis of surgical variables, cognitive and emotional sequelae related to SPECT scanning. *Br J Neurosurg* 1997; 11: 378-387
6. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML: Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2067-2079

7. Brandt L, Saveland H, Valdemarsson S, Sjöholm H, Reinstrup P: Fatigue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage evaluated by pituitary function and 3D-CBF. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 91-96
8. Carter BS, Buckley D, Ferraro R, Rordorf G, Ogilvy CS: Factors associated with reintegration to normal living after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2000; 46: 1326-1333
9. Ceballos R: Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). *Ala J Med Sci* 1966; 3: 185-198
10. Cedzich C, Roth A: Neurological and psychosocial outcome after subarachnoid haemorrhage, and the hunt and hess scale as a predictor of clinical outcome. *Zentralbl Neurochir* 2005; 66: 112-118
11. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, Swerdloff R, Vespa P, Muizelaar JP, Cryer HG, Christenson PD, Kelly DF: Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: A prospective study. *Crit Care Med* 2005; 33: 2358-2366
12. Corneli G, Di SC, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G: The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 257-264
13. Crompton MR: Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971; 94: 165-172
14. Crompton MR: Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 1963; 86: 301-314
15. Crowell RM, Morawetz RB: The anterior communicating artery has significant branches. *Stroke* 1977; 8: 272-273
16. DeLuca J: Predicting neurobehavioral patterns following anterior communicating artery aneurysm. *Cortex* 1993; 29: 639-647
17. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, Armaganidis A, Thalassinou N, Sakas DE, Tsagarakis S: High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 2884-2889
18. Drake CG: Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm. *Stroke* 1981; 12: 273-283
19. Fertl E, Killer M, Eder H, Linzmayer L, Richling B, Auff E: Long-term functional effects of aneurysmal subarachnoid haemorrhage with special emphasis on the patient's view. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 571-577
20. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1-9
21. Gilsbach JM, Harders AG: Morbidity and mortality after early aneurysm surgery – a prospective study with nimodipine prevention. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 96: 1-7
22. Heshmati HM, Fatourehchi V, Dagam SA, Piepgras DG: Hypopituitarism caused by intrasellar aneurysms. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 789-793
23. Hoff WV, Hornabrook RW, Marks V: Hypopituitarism associated with intracranial aneurysms. *Br Med J* 1961; 5261: 1190-1194
24. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK: Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 343: 1064-1068
25. Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28: 14-20
26. Hütter BO: Psychologic adjustment in patients after subarachnoid hemorrhage. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 22-30
27. Hütter BO, Gilsbach JM, Kreitschmann I: Quality of life and cognitive deficits after subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg* 1995; 9: 465-475
28. Hütter BO, Gilsbach JM: Which neuropsychological deficits are hidden behind a good outcome (Glasgow = I) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery* 1993; 33: 999-1005
29. Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM: Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, surgery, vasospasm, and neurological grade. *J Neurosurg* 2001; 94: 241-251
30. Irle E, Wowra B, Kunert HJ, Hampl J, Kunze S: Memory disturbances following anterior communicating artery rupture. *Ann Neurol* 1992; 31: 473-480
31. Jenkins JS, Buckell M, Carter AB, Westlake S: Hypothalamic-pituitary-adrenal function after subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 1969; 4: 707-709
32. Jones SL, Trainer PJ, Perry L, Wass JA, Besser GM, Grossman A: An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 123-128
33. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C: Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000; 93: 743-752
34. Kornblum RN, Fisher RS: Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch Pathol* 1969; 88: 242-248
35. Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM: Diagnosing growth hormone deficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 931-932
36. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, Niggemeier S, Pruemper S, Hütter BO, Rohde V, Gressner A, Matern S, Gilsbach JM: Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4986-4992
37. Mavaddat N, Sahakian BJ, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ: Cognition following subarachnoid hemorrhage from anterior communicating artery aneurysm: relation to timing of surgery. *J Neurosurg* 1999; 91: 402-407
38. McKenna P, Willison JR, Phil B, Lowe D, Neil-Dwyer G: Cognitive outcome and quality of life one year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1989; 24: 361-367
39. Monson JP: Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 (Suppl 2): 9-14
40. Oelkers W: Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989; 321: 492-496
41. Ogden JA, Mee EW, Henning M: A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1993; 33: 572-586
42. Osterman PO: Hypothalamo-pituitary-adrenal function following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 56-62
43. Pfeifer M, Kanc K, Verhovec R, Kocijancic A: Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and cortisol secretion in normal and hypopituitary adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 17-22
44. Pierucci G, Gherson G, Tavani M: [Pituitary changes especially necrotic-following cranio-cerebral injuries]. *Pathologica* 1971; 63: 71-88
45. Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R: Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1119-1124
46. Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R: Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 772-781
47. Rabinstein AA, Wijdicks EF: Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist* 2003; 9: 290-300
48. Rap Z, Zaremba J: Pathomechanism of secondary morphological lesions in the hypothalamo-hypophyseal system in cases of increased intracranial pressure. *Pol Med J* 1971; 10: 188-207
49. Schuiling WJ, Rinkel GJ, Walchenbach R, de Weerd AW: Disorders of sleep and wake in patients after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 578-582
50. Tidswell P, Dias PS, Sagar HJ, Mayes AR, Battersby RD: Cognitive outcome after aneurysm rupture: relationship to aneurysm site and perioperative complications. *Neurology* 1995; 45: 875-882
51. Vance ML: Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1651-1662
52. Vilkki J, Holst P, Ohman J, Servo A, Heiskanen O: Social outcome related to cognitive performance and computed tomographic findings after surgery for a ruptured intracranial aneurysm. *Neurosurgery* 1990; 26: 579-584
53. White JC, Ballantine HT Jr: Intrasellar aneurysms simulating hypophyseal tumours. *J Neurosurg* 1961; 18: 34-50
54. Wood JB, Frankland AW, James VH, Landon J: A rapid test of adrenocortical function. *Lancet* 1965; 191: 243-245

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Ilonka Kreitschmann-Andermahr
 Neurochirurgische Klinik
 Universitätsklinikum der RWTH Aachen
 Pauwelsstraße 30
 D-52074 Aachen
 e-mail: ikreitschmann-andermahr@ukaachen.de