

**Die C-reaktives-Protein/Albumin-Ratio als Prädiktor für die intrahospitale
Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kristin Elise Haferkorn
aus Rüdersdorf

Gießen 2025

**Die C-reaktives-Protein/Albumin-Ratio als Prädiktor für die intrahospitale
Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kristin Elise Haferkorn
aus Rüdersdorf

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Neurochirurgie
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Stein

Gutachter: Prof. Dr. med. T. Acker

Tag der Disputation: 30.10.2025

Inhalt

1 Einleitung	1
1.1 Definition und Ätiologie der spontanen intrazerebralen Blutung	2
1.2 Epidemiologie	3
1.3 Krankenhausverweildauer und Kosten	4
1.4 Risikofaktoren	5
1.5 Diagnostik	7
1.6 Therapie	8
1.7 Klinisches Outcome	16
1.8 Prognostische Parameter	16
1.9 Fragestellung	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Studiendesign und Patientinnen/Patienten	24
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.3 Datenerhebung	24
2.4 Studienparameter	25
2.5 Statistische Auswertung	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Studienkollektiv	33
3.2 Vorerkrankungen	33
3.3 Vormedikation	34
3.4 Intensivmedizinische Parameter	35
3.5 Bildgebung	35
3.6 Serum-Biomarker	36
3.7 Therapie	36
3.8 Klinisches Outcome	37
3.9 Univariate Analyse	37
3.10 Multivariate Analyse	41
3.11 Definition von Grenzwerten der CRP/Albumin-Ratio	43

3.12 Vergleich: ICH Score vs. ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score _____	44
4 Diskussion _____	48
4.1 Intrahospitale Mortalität _____	48
4.2 CRP/Albumin-Ratio _____	53
4.3 ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score _____	55
4.4 Limitationen _____	57
4.5 Ausblick _____	58
5 Zusammenfassung _____	59
6 Summary _____	61
7 Abkürzungsverzeichnis _____	63
8 Tabellenverzeichnis _____	65
9 Abbildungsverzeichnis _____	66
10 Literaturverzeichnis _____	67
11 Publikationsverzeichnis _____	82
11.1 Originalarbeiten _____	82
11.2 Vorträge und Poster _____	82
12 Erklärung zur Dissertation _____	84
13 Danksagung _____	85

Hinweis zum Genderaspekt

Die Personenbezeichnungen der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf Menschen jeglichen Geschlechts. Aus Gründen der besseren Leserlichkeit wurden bevorzugt neutrale Bezeichnungen gewählt (z. B. Erkrankte, Betroffene). In Fällen, für die diese Form nicht existiert, wurde jeweils die weibliche und die männliche Form verwendet. Dies bezieht sämtliche Geschlechtsidentitäten mit ein und soll nicht als Diskriminierung oder Wertung aufgefasst werden.

1 Einleitung

Der Schlaganfall gehört weltweit zu den zweithäufigsten Todesursachen und zu den häufigsten Ursachen für Behinderungen im Erwachsenenalter (Lozano et al., 2012; Murray et al., 2012). In Deutschland liegt die Inzidenz für ein primäres Schlaganfallereignis bei etwa 250 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern (Forch et al., 2008). Hierbei wird zwischen *ischämischem* und *hämorrhagischem* Schlaganfall unterschieden; auf letzteren Typus entfallen rund 20 % aller Schlaganfälle. Die nicht-traumatische intrazerebrale Blutung ist mit einer 30-Tage-Sterblichkeit von ca. 40 % und einer 1-Jahres-Sterblichkeit von ca. 50 % die am häufigsten zum Tode führende Form des Schlaganfalls (Poon et al., 2014; van Asch et al., 2010). Die Überlebenden weisen in 61 bis 88 % der Fälle schwere neurologische Defizite auf; nur 12–39 % der Betroffenen können ihr vorheriges Leben wieder aufnehmen (van Asch et al., 2010).

Die Prognose des klinischen Verlaufs ist insbesondere in den ersten Tagen nach dem Blutungsereignis nur schwer abzuschätzen. Gemäß aktuellen Leitlinien herrscht der Konsens, dass bei Patientinnen und Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung innerhalb der ersten 48 Stunden eine Anordnung zum Unterlassen von Wiederbelebensmaßnahmen, zum Abbruch der Therapie sowie zur Begrenzung der Behandlungsintensität vermieden werden soll (Greenberg et al., 2022; Steiner et al., 2021). Ausgeschlossen hiervon sind Betroffene mit initial bereits eindeutigen Hinweisen auf eine infauste Prognose und/oder für die eine eindeutige Patientenverfügung besteht.

Aktuell fehlt es an präzisen, frühzeitigen prognostischen Parametern, die den behandelnden Ärztinnen und Ärzten in ihrer Entscheidungsfindung zur Frage weiterhelfen können, ob und in welchem Ausmaß bei Betroffenen mit intrazerebraler Blutung eine intensivmedizinische Therapie fortgesetzt, erweitert oder eingestellt werden sollte. Neben bisher etablierten prognostischen Parametern wie dem Alter, dem Hämatomvolumen und dem initialen klinischen Zustand rückten in den vergangenen Jahren vermehrt Serum-Biomarker wie z. B. das *C-reaktive Protein* (CRP), die Neutrophilen-/Lymphozyten-Ratio oder *Troponin I* (TNI) in den Fokus der Forschung (Bender et al., 2021; Di Napoli Mario et al., 2011; Giede-Jeppe et al., 2017). Der Wert von Serum-Biomarkern als Prognosefaktoren nach intrazerebraler Blutung wird jedoch aktuell kontrovers diskutiert. Für Patientinnen und Patienten auf internistischen sowie chirurgischen Intensivstationen hat sich der Serum-Biomarker *CRP/Albumin-Ratio* bereits als aussagekräftiger prognostischer Parameter erwiesen (Oh et al., 2018b). Der Nutzen der CRP/Albumin-Ratio zur Vorhersage der intrahospitalen Mortalität bei

Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung auf der neurochirurgischen Intensivstation ist jedoch bisher nicht untersucht, sodass sich hieraus die Fragestellung der vorliegenden Dissertation ableitet.

1.1 Definition und Ätiologie der spontanen intrazerebralen Blutung

Eine intrazerebrale Blutung entsteht durch eine Einblutung in das Hirnparenchym. Sie kann spontan oder durch äußere Einwirkungen (z. B. ein Schädel-Hirn-Trauma) auftreten. Spontane intrazerebrale Blutungen können in primäre und sekundäre Blutungen unterteilt werden. Die *primäre* intrazerebrale Blutung steht häufig im Zusammenhang mit einer arteriellen Hypertonie und/oder einer zerebralen Amyloidangiopathie; sie macht mit ca. 78 bis 88 % den Großteil der intrazerebralen Blutungen aus (Qureshi et al., 2001). Die *sekundäre* intrazerebrale Blutung wird häufig durch Gefäßmalformationen, Tumoren oder gerinnungshemmende Dauermedikation verursacht (Qureshi et al., 2009).

Die exakte pathologische Genese der Entstehung einer intrazerebralen Blutung ist bisher nicht abschließend geklärt. Aktuell werden zwei pathophysiologische Hypothesen vertreten: (a) die Dominohypothese von Fisher (1971, 1975) und (b) die Hypothese der Mikroaneurysmen nach Charcot und Bouchard (1868). Die *Dominohypothese* erklärt die Entstehung einer intrazerebralen Blutung über Einrisse einer Arterie oder Arteriole mit nachfolgender Hämatomexpansion, die wiederum erneute Zerreißen von benachbarten kleinen Gefäßen auslöst und somit zur weiteren Ausdehnung der Blutung beiträgt (Fisher, 1975, 1971).

Nach einer entsprechenden Hypothese von Charcot-Bouchard hingegen liegen bei den hirnversorgenden Arterien, v. a. den *Aa. lenticulostriatae*, Mikroaneurysmen vor, die rupturieren und so zu einer intrazerebralen Blutung führen können (Cole and Yates, 1967a, 1967b). Beiden Hypothesen gemein sind das Vorliegen arteriosklerotischer Veränderungen in den hirnversorgenden Gefäßen sowie eine evidente arterielle Hypertension.

Weiterführend lässt sich die spontane intrazerebrale Blutung anatomisch in lobäre (oberflächlich im Kortex), tief gelegene (Thalamus, Stammganglien, Nucleus caudatus) und infratentorielle (Kleinhirn, Hirnstamm) Blutungen unterteilen (s. Abbildung 1). *Lobäre* Blutungen sind meist durch eine zerebrale Amyloidangiopathie bedingt oder entstehen unter Einnahme oraler Antikoagulanzen (Murphy und Werring, 2020). Die *tief gelegenen* und die *infratentoriellen* Blutungen sind üblicherweise mit einem arteriellen Hypertonus assoziiert (Murphy und Werring, 2020; Pong et al., 2012).

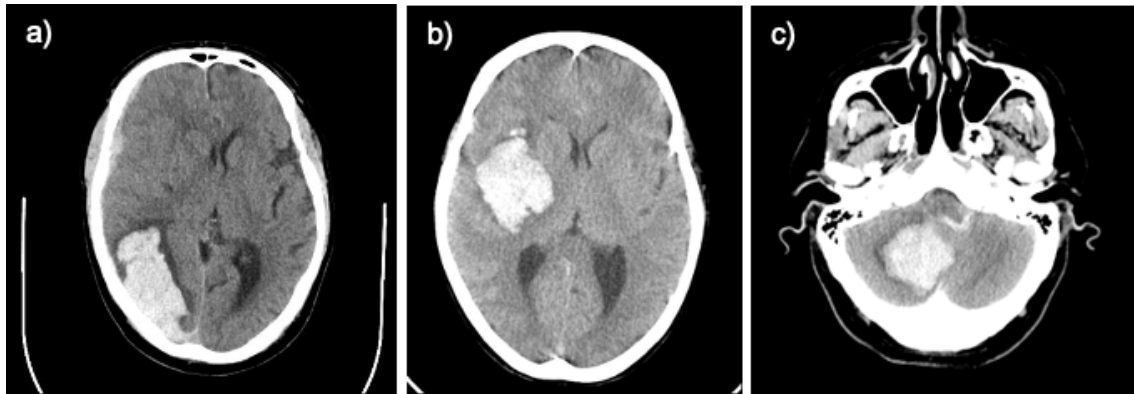


Abbildung 1: Blutungslokalisationen, kraniale Computertomografien (nativ). a) Lobär gelegene, atypische intrazerebrale Blutung rechts okzipital, b) tief gelegene, intrazerebrale Blutung in den Stammganglien rechts und c) infratentorielle zerebelläre Blutung rechts.

1.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit intrazerebraler Blutungen weist regionale Unterschiede auf. Diese Form macht ca. 15 % aller Schlaganfälle in den USA, Europa und Australien sowie ca. 20–30 % aller Schlaganfälle in Asien aus (Cheung, 2007). In Europa erleiden jährlich ca. 90 000 Menschen eine intrazerebrale Blutung (Weimar et al., 2003), wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt (Broderick et al., 1993). Die Altersverteilung von Erkrankten mit intrazerebraler Blutung in Deutschland im Jahr 2016 wurde in Abbildung visualisiert.

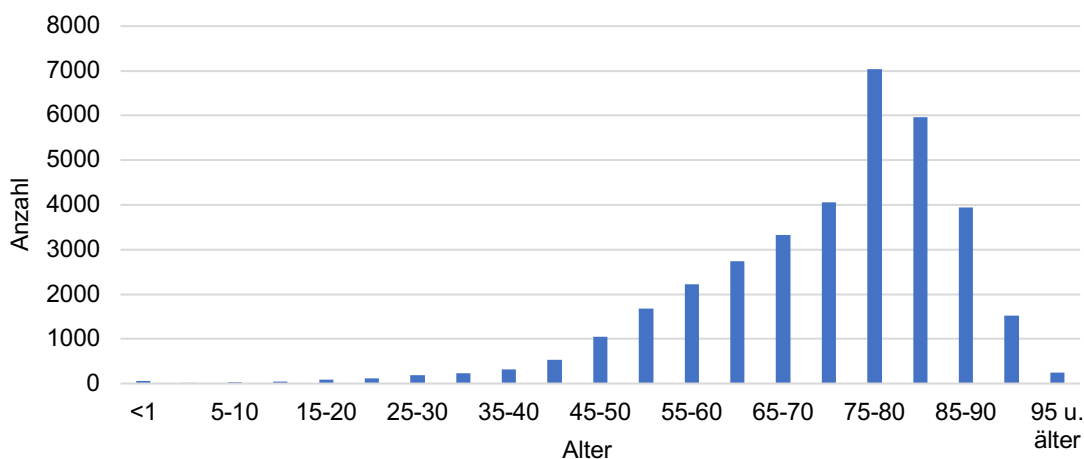


Abbildung 2: Altersverteilung der Erkrankten mit intrazerebralen Blutungen ($n = 35.380$) in Deutschland im Jahr 2016. Vollstationäre Patientinnen und Patienten nach Hauptdiagnose (dreistelliger ICD-Schlüssel) und Altersgruppen. Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017, zuletzt abgerufen am 03.01.2025 (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publik>).

Aktuell liegt die Inzidenz in Deutschland bei ca. 20/100 000 Einwohnenden pro Jahr. Aufgrund der zu erwartenden Altersentwicklung mit längerer Lebenserwartung und einer Zunahme des Anteils älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung ist im Jahre 2050 mit einer Inzidenz von 35,3 % zu rechnen (Stein et al., 2012). Ebenfalls zeigten Stein et

al., dass die absolute Anzahl der Erkrankten, die durch eine spontane intrazerebrale Blutung eine schwere Behinderung erleiden, um ca. 37 % steigen wird.

Die Inzidenz wird dabei durch verschiedene Einflussfaktoren beeinflusst. Frauen haben mit etwa 48 % eine leicht niedrigere Inzidenzrate als Männer (Jolink et al., 2015; Khan et al., 2017; van Asch et al., 2010). Auch sozioökonomische und ethnische Faktoren beeinflussen die Inzidenz, die Mortalität und den Schweregrad der Behinderung maßgeblich (Morgenstern Lewis B. et al., 2010). Die Inzidenz der intrazerebralen Blutung liegt in Ländern mit niedrigerem und mittlerem (22/100 000/Jahr) deutlich höher als in Ländern mit höherem Einkommen (10/100 000/Jahr; Feigin et al., 2009). Weiterhin weisen Personen afroamerikanischer Abstammung eine höhere Inzidenz auf als Personen mit weißer Hautfarbe (Ayala et al., 2001; Flaherty et al., 2005).

1.3 Krankenhausverweildauer und Kosten

Russell et al. ermittelten in einer großen US-amerikanischen Multizenterstudie eine durchschnittliche Krankenhausverweildauer der Betroffenen einer intrazerebralen Blutung von 7,7 Tagen sowie durchschnittliche Kosten pro Patient/-in von 15.256 US\$ (Russell et al., 2006). Die Krankenhauskosten überlebender Patientinnen und Patienten lagen durchschnittlich bei 17.442 US\$.

In einer deutschen Studie zeigten Dodel et al., dass die Ausgaben für Betroffene mit intrazerebraler Blutung deutlich höher sind als die für jene eines ischämischen Infarkts oder einer transitorischen ischämischen Attacke (5.080 € vs. 3.480 € vs. 3.020 €). Die durchschnittliche Verweildauer in Deutschland beträgt 11,9 Tage (nach einem ischämischen Infarkt 10,2 Tage) (Dodel et al., 2004).

Stein et al. untersuchten und verglichen die Krankenhausverweildauer chirurgisch und konservativ behandelter Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung in Hessen (Stein et al., 2016a). Sie konnten nachweisen, dass chirurgisch Therapierte im Median länger hospitalisiert waren als konservativ Behandelte (15 Tage, IQR: 8–23, gegenüber 9 Tagen, IQR: 3–14).

Bezüglich der Kosten von Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung für das Gesundheitssystem lässt sich konstatieren, dass eine längere Krankenhausverweildauer, chirurgische Interventionen, die maschinelle Beatmung sowie eine vorbestehende Einnahme oraler Antikoagulanzen mit deutlich höheren finanziellen Belastungen verbunden sind. Diese Schlussfolgerungen sind u. a. relevant für Qualitätsmanagement,

Forschung oder Verhandlungen mit Krankenkassen bzgl. angemessener Vergütungssysteme in der Akuttherapie von Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung (Fernando et al., 2018; Specogna Adrian V. et al., 2014; Stein et al., 2016a).

1.4 Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten einer intrazerebralen Blutung werden in der Literatur in beeinflussbare sowie nicht beeinflussbare unterteilt. *Beeinflussbare* Risikofaktoren umfassen arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, exzessiven Alkoholkonsum, niedrige Low-density-Lipoprotein-Cholesterin- und Triglycerid-Werte sowie eine Therapie mit Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, aber auch Drogenkonsum, insbesondere in Bezug auf Kokain, Heroin und Amphetamine (Ariesen M.J. et al., 2003; Sturgeon et al., 2007). Eine große multizentrische Fallkontrollstudie (n = 13 447) ergab, dass bis zu 87 % des zurechenbaren Risikos, eine intrazerebrale Blutung zu erleiden, auf potenziell beeinflussbare Risikofaktoren zurückzuführen sind (O'Donnell et al., 2016).

Von den beeinflussbaren Risikofaktoren kommt dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie entscheidende Bedeutung zu, da diese bei bis zu zwei Dritteln der Erkrankten mit spontaner intrazerebraler Blutung vorliegt (Ariesen et al., 2003; Broderick et al., 1993; Lovelock et al., 2007). Eine Studie mit mehr als 16 000 Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung etwa ergab bei 56 % der Betroffenen eine positive Anamnese hinsichtlich arterieller Hypertonie (Brott et al., 1986).

Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels werden Patientinnen und Patienten vermehrt mit Antikoagulanzen (Vitamin-K-Antagonisten, direkte orale Antikoagulanzen – DOAK) sowie Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure, ADP-Rezeptorblocker) therapiert. Das Auftreten einer intrazerebralen Blutung unter der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wurde in 4 bis 20 % aller intrazerebralen Blutungen nachgewiesen (Huhtakangas et al., 2011; Nilsson et al., 2000; Rådberg et al., 1991), wobei die Hämatome signifikant größer waren als bei Betroffenen ohne eine gerinnungshemmende Medikation (Huhtakangas et al., 2011). Huhtakangas et al. zeigten außerdem, dass Personen ohne vorbestehende Therapie mit Antikoagulanzen eine signifikant bessere 1-Jahres-Überlebensrate aufwiesen als solche unter oraler Antikoagulation (67,9 % vs. 35,2 %). Das jährliche absolute Risiko für das spontane Auftreten einer intrazerebralen Blutung bei Patientinnen und Patienten unter oraler Antikoagulation liegt zwischen 0,25 und 1,1 – also sieben- bis zehnmal höher als das Risiko der restlichen Allgemeinbevölkerung, an einer spontanen intrazerebralen Blutung

zu erkranken (Flaherty et al., 2007; Ikram et al., 2012; Schols et al., 2014). Diese Entwicklung ist in hohem Maße auf den demografischen Wandel und die zunehmend alternde Bevölkerung zurückzuführen (Flaherty et al., 2007). Der überwiegende Anteil der betreffenden Studien adressiert mit Vitamin-K-Antagonisten Therapierte. Seit einigen Jahren werden jedoch vermehrt DOAK angewendet, die im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten kein engmaschiges Monitoring des Gerinnungsstatus benötigen. Sie scheinen bei gleicher Wirksamkeit hinsichtlich der Vermeidung kardioembolischer Komplikationen ein geringeres Risiko für das Entstehen einer spontanen intrazerebralen Blutung aufzuweisen (Chatterjee et al., 2013; Inohara et al., 2018). Wu et al. untersuchten und verglichen in einer breiten Metaanalyse das Risiko, eine intrazerebrale Blutung unter Einnahme von Antikoagulanzen verschiedener Substanzklassen und Thrombozytenaggregationshemmer zu erleiden (Wu et al., 2022). Sie wiesen nach, dass es für das Auftreten einer intrazerebralen Blutung unter DOAK deutlich niedriger liegt als unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (niedrigeres Risiko für Dabigatran um 60 %, für Apixaban um 57 %, für Edoxaban um 56 % und für Rivaroxaban um 41 %).

Die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten intrazerebraler Blutungen assoziiert (Qiu et al., 2018). Der Vergleich des Risikos zwischen DOAK und *Acetylsalicylsäure* (ASS), eine intrazerebrale Blutung zu erleiden, zeigt auf, dass Dabigatran und Apixaban das gleiche Risiko wie ASS aufweisen, während Rivaroxaban ein höheres zerebrales Blutungsrisiko als die Einnahme von ASS bedingt (Wu et al., 2022).

Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Antikoagulanzen allerdings weisen im Gegensatz zu solchen mit Thrombozytenaggregationshemmern kein erhöhtes Risiko für ein größeres initiales Hämatomvolumen, eine sekundäre Hämatomexpansion oder eine höhere intrahospitale Mortalität auf (van Ginneken et al., 2018).

Zu den *nicht beeinflussbaren* Risikofaktoren gehören das Alter, das männliche Geschlecht sowie die Zugehörigkeit zur asiatischen Volksgruppe (Ariesen et al., 2003; Sturgeon et al., 2007; van Asch et al., 2010). Van Asch et al. wiesen in einer Metaanalyse anhand von 36 Studien eine deutlich steigende Inzidenz für das Auftreten einer spontanen intrazerebralen Blutung mit zunehmendem Lebensalter nach (van Asch et al., 2010). Eine retrospektive Kohortenstudie aus den Niederlanden zeigte für die Inzidenz der intrazerebralen Blutung im Jahr 2010 pro 100 000 Einwohnenden folgende Werte: 5,9 (35–54 Jahre), 37,2 (55–74 Jahre) und 176,3 (75–94 Jahre) (Jolink et al., 2015). In der Studie von Stein et al. waren 34 % aller Studienteilnehmenden mit einer

intrazerebralen Blutung achtzig Jahre alt oder älter (Stein et al., 2012). Es wurde gezeigt, dass Personen ab dem 85. Lebensjahr im Vergleich zu solchen zwischen 45 bis 54 Jahren ein fast zehnfach höheres Risiko für das Auftreten einer intrazerebralen Blutung aufweisen. Eine weitere Studie von Stein et al. untersuchte die Auswirkungen von Limitationen der Altersgrenzen in chirurgischen Studien zu intrazerebralen Blutungen bei Frauen und Männern (Stein et al., 2016b). Nachgewiesen wurde hierbei, dass die betroffenen Frauen im Durchschnitt ein höheres Lebensalter aufwiesen als die Männer ($74,9 \pm 13,5$ Jahre vs. $69,9 \pm 13,2$ Jahre). Obere Altersbegrenzungen in Studien zu spontanen intrazerebralen Blutungen können folglich zum Ausschluss vieler Patientinnen und Patienten führen. Dies sollte in der Analyse vergangener wie auch künftiger Studien berücksichtigt werden (Stein et al., 2016b).

Ein weiterer nicht beeinflussbarer Risikofaktor ist das Vorliegen einer zerebralen Amyloidangiopathie. Mehrere Studien zeigten, dass das Apolipoprotein E Einfluss auf das β -Amyloid als Bestandteil der arteriellen atheromatösen Plaques in hirnversorgenden Gefäßen hat (Hatters et al., 2005; Ophir et al., 2005). In einer Metaanalyse von Nie et al. wurde anhand von 15 Studien mit insgesamt 1642 Patientinnen und Patienten gezeigt, dass Apolipoprotein-E-Polymorphismen mit dem Auftreten spontaner intrazerebraler Blutungen korrelieren (Nie et al., 2019). Es wurde weiterhin belegt, dass Apolipoprotein E einen wichtigen Risikofaktor für eine intrazerebrale Blutung unter Antikoagulation darstellt – insbesondere in Bezug auf die lobär lokalisierten intrazerebralen Blutungen.

1.5 Diagnostik

Die spontane intrazerebrale Blutung ist ein lebensbedrohlicher medizinischer Notfall, sodass eine schnellstmögliche diagnostische Evaluation angestrebt werden sollte. Dies geschieht in der Regel durch die inzwischen ubiquitär verfügbare und schnell durchführbare *kranielle Computertomografie* (cCT, s. Abbildung 2), die hohe Sensitivität bzgl. des Erkennens jeglicher Form intrakranieller Blutungen aufweist (Hostettler et al., 2019).

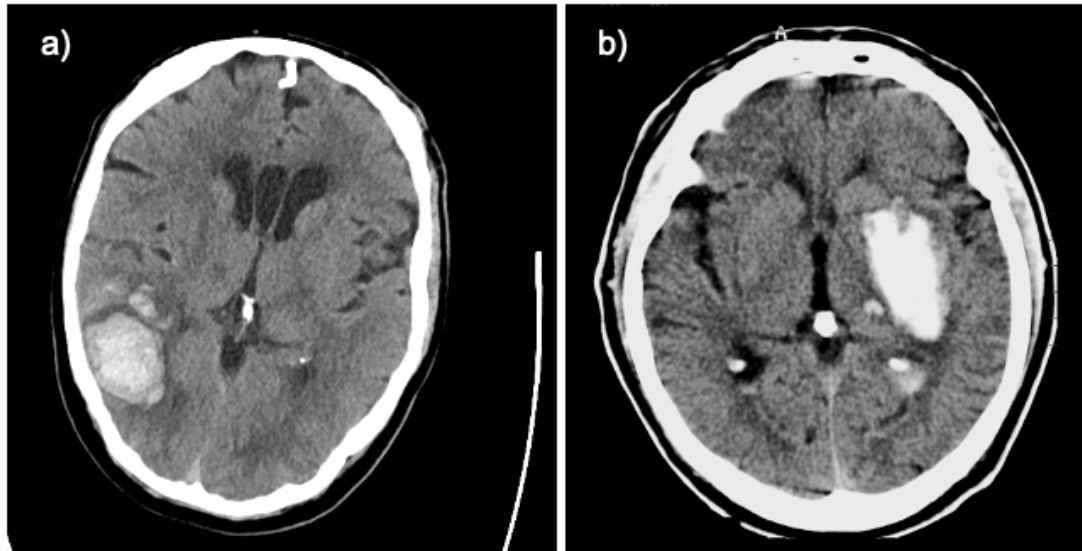


Abbildung 2: Kraniale Computertomografien (nativ) – a) atypische intrazerebrale Blutung rechts parieto-temporal und b) Stammganglienblutung links.

Zur Notfalldiagnostik der spontanen intrazerebralen Blutung ist eine *Magnetresonanztomografie* (MRT) aufgrund des höheren Zeitaufwandes, höherer Kosten, geringerer Verfügbarkeit und der erschwerten Überwachungsmöglichkeiten der Erkrankten während der Untersuchung nicht die apparative Diagnostik der ersten Wahl, wenngleich eine MRT eine intrazerebrale Blutung ebenso genau detektieren kann (Greenberg et al., 2022; Singer et al., 2004).

Bei Vorliegen einer atypischen intrazerebralen Blutung sollte zum Ausschluss einer Gefäßmalformation als Blutungsursache zusätzlich zur initialen cCT eine computertomografische Angiografie (CTA) und/oder im weiteren Verlauf ggf. eine Magnetresonanztomografie (MRA) durchgeführt werden (Greenberg et al., 2022).

1.6 Therapie

Durch eine spontane intrazerebrale Blutung wird das betroffene Hirngewebe irreversibel geschädigt. Dieser Vorgang lässt sich therapeutisch nicht beeinflussen. Das Behandlungsziel bei Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung umfasst deshalb die Vermeidung sekundärer Komplikationen, insbesondere Nachblutungen.

Aufgrund des hohen Risikos eines schlechten Outcomes und des Versterbens nach spontaner intrazerebraler Blutung haben schnelle wie auch effiziente Diagnostik und Therapieeinleitung oberste Priorität. Hauptziele der Akutbehandlung der spontanen intrazerebralen Blutung sind die kardiopulmonale Stabilisierung der Patientinnen und Patienten, die Kontrolle des systemischen Blutdrucks, die Therapie des intrakraniellen

Drucks und die Vermeidung einer sekundären Expansion des Hämatoms (Ziai und Carhuapoma, 2018).

In Abhängigkeit von der Größe des Hämatoms wie auch dem klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten stehen konservative und chirurgische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die im Folgenden kompakt skizziert werden.

1.6.1 Konservative Therapie

Ein elementarer Bestandteil der Akutbehandlung von Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung ist die Sicherung und Stabilisierung der Vitalfunktionen. Wesentliche Grundlagen der *konservativen Therapie* umfassen u. a. die angemessene Sauerstoffversorgung, das Vermeiden von Hypo-/Hyperglykämien sowie erhöhter Körpertemperaturen und eine geeignete Thrombembolieprophylaxe (Faust et al., 2017; Greenberg et al., 2022; Gregory and Kuhlemeier, 2003; Kang et al., 2019; Steiner et al., 2021).

Müssen Patientinnen und Patienten keiner sofortigen Notfalloperation zugeführt werden, sollte eine schnelle Verlegung auf eine zertifizierte Stroke Unit oder eine neurochirurgisch/neurologische Intensivstation erfolgen, da mehrere Studien ein besseres Langzeitüberleben nach Versorgung in diesen spezialisierten Einrichtungen belegt haben (Diringer und Edwards, 2001; Langhorne et al., 2020; Terént et al., 2009). Diese Ergebnisse sind auf eine optimierte neurologische Überwachung sowie eine spezialisierte medizinische und pflegerische Versorgung zurückzuführen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der therapeutischen Intervention betrifft ein adäquates Blutdruckmanagement. Bis zu 75 % der Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung weisen bei Aufnahme einen erhöhten systolischen Blutdruck (> 140 mmHg) auf (Qureshi et al., 2007). Diese Hypertension wiederum ist ein elementarer Auslöser für die Zunahme des Hämatomvolumens, die insbesondere in den ersten 24 Stunden nach dem initialen Ereignis auftritt und zu einer signifikanten Verschlechterung des funktionellen Ergebnisses sowie einer erhöhten Sterblichkeitsrate führt (Anderson et al., 2010; Brott et al., 1997; Davis et al., 2006; Dowlatshahi et al., 2011; Rodriguez-Luna et al., 2013). Die Entwicklung optimaler Blutdruckgrenzen war das Ziel mehrerer Multizenterstudien, insbesondere der INTERACT I- und II-Studien sowie der ATACH-2-Studie (Anderson et al., 2013, 2008; Qureshi et al., 2016). In diesen Untersuchungen wurde der Unterschied zwischen damals *leitliniengemäßer* (systolischer Blutdruck < 180 mmHg) und *intensivierter* Blutdruckbehandlung (systolischer Blutdruck < 140 mmHg) mit den primären Endpunkten *Outcome* und

Mortalität untersucht. Zu den wesentlichen Unterschieden zwischen diesen Untersuchungen zählen die Zeitspannen zwischen Symptombeginn und initialer intravenöser Gabe der blutdrucksenkenden Medikamente: bei INTERACT I und II innerhalb von sechs, bei ATACH-2 innerhalb von 4,5 Stunden. Jede der betreffenden Forschungen ergab, dass die intensivierete Blutdrucksenkung als sicher einzustufen ist und befürchtete Komplikationen – z. B. ein schlechteres Outcome aufgrund einer zerebralen Minderperfusion – nicht evident waren. Alle Studienmodelle zeigten bei intensivierter Blutdrucksenkung einen Trend hin zu einem verbesserten Outcome und geringerer Mortalität, wenngleich dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Eine Post-hoc-Analyse der ATACH-2-Studie durch Li et al. ergab ein signifikant reduziertes Auftreten sekundärer Hämatomexpansionen sowie ein besseres klinisches Outcome nach drei Monaten, wenn die medikamentöse Blutdrucksenkung binnen zwei Stunden nach intrazerebraler Blutung begonnen wurde (Li et al., 2020). Auf Grundlage dieser Studien wird von der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* (DGN) in den aktuellen Leitlinien eine Senkung des systolischen Blutdruckes auf unter 140 mmHg innerhalb der ersten beiden Stunden nach Symptombeginn empfohlen, wenngleich ein Blutdruck von 110 mmHg nicht unterschritten werden sollte, um das Risiko des Auftretens zerebraler Ischämien zu reduzieren (Steiner et al., 2021).

Des Weiteren sollte zur Vermeidung einer sekundären Hämatomexpansion eine umgehende Normalisierung der Hämostase bei Patientinnen und Patienten mit vorbestehender Antikoagulation und einer *International Normalized Ratio* (INR) > 1,2 erfolgen (Greenberg et al., 2022; Steiner et al., 2021). In Abhängigkeit von der Substanzklasse und der letzten Einnahme der gerinnungshemmenden Medikation sollte eine zeitnahe Therapie mit spezifischen Antidoten bzw. eine supportive Therapie zur Optimierung der Gerinnungssituation eingeleitet werden. Kuramatsu et al. wiesen nach, dass eine Reduzierung der INR < 1,3 innerhalb der ersten vier Stunden nach Symptombeginn zu einem signifikant geringeren Auftreten sekundärer Hämatomexpansionen bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung unter Medikation mit Vitamin-K-Antagonisten führt (Kuramatsu et al., 2015). Zur Antagonisierung von Vitamin-K-Antagonisten sollten *Prothrombinkomplekonzentrate* (PPSB, bis zu 50 IE/kg) sowie *Vitamin K* verabreicht werden (Steiner et al., 2021). Eine weitere Therapieoption zur Antagonisierung von Vitamin-K-Antagonisten ist die Gabe von *gefrorenem Frischplasma* (FFP), wenngleich hierbei durch eine deutlich erhöhte Volumenbelastung die Gefahr einer kardiopulmonalen Dekompensation besteht (Frontera et al., 2016; Kuramatsu et al., 2015). Zudem zeigte sich als weiterer Nachteil der Therapie mit FFP, dass im Vergleich zu Patientinnen und Patienten unter

Antagonisierung mit PPSB eine höhere Hämatomexpansionsrate auftrat (Steiner et al., 2016). Für Patientinnen und Patienten unter Dauermedikation mit DOAK wird das Pausieren dieser Medikation sowie, unter Berücksichtigung des letzten Einnahmezeitpunktes, die Gabe von entsprechenden Antidoten empfohlen (Connolly et al., 2019; Pollack et al., 2017; Steiner et al., 2021). Da diese aber noch nicht überall zur Verfügung stehen, sollte in entsprechenden Fällen die Gabe von Prothrombinkomplexkonzentraten erwogen werden (Cuker et al., 2019; Pollack et al., 2017; Steiner et al., 2021).

Auch bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung unter thrombozytenaggregationshemmender Medikation sollte die Einnahme pausiert werden. Die Applikation von Desmopressin kann erfolgen, wird jedoch aktuell kontrovers diskutiert (Baharoglu et al., 2016; Mengel et al., 2020). Es konnte gleichwohl belegt werden, dass chirurgisch behandelte Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung und gleichzeitiger Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern nach Applikation von Desmopressin einen geringeren Transfusionsbedarf sowie ein geringeres Risiko für blutungsbedingte Re-Operationen zeigten (Crescenzi et al., 2008; Desborough et al., 2017). Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Patientinnen und Patienten mit konservativ therapierter intrazerebraler Blutung unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern weist keine hämostatische Wirksamkeit und sogar ein schlechteres Outcome auf (Baharoglu et al., 2016; Frontera et al., 2016). Die zusätzliche Gabe von Thrombozytenkonzentraten sollte daher nur vor neurochirurgischen Eingriffen erfolgen.

Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen ist die Überwachung und Behandlung des *intrakraniellen Drucks* (ICP) bei beatmeten Patientinnen und Patienten. Intubierte, beatmete und folglich analgosedierte Patientinnen und Patienten können keiner regelmäßigen neurologischen Untersuchung unterzogen werden. Somit dient die ICP-Messung der Optimierung des neurologischen Monitorings. Die Überwachung des ICP kann anhand zweier Methoden erfolgen: über eine externe Ventrikel-drainage (EVD) oder über intraparenchymatöse Druckmesssysteme. Aktuelle Studien weisen beide Messsysteme als gleichwertig aus (Zacchetti et al., 2015). Mithilfe des gemessenen ICP und des *mittleren arteriellen Blutdrucks* (MAP) kann anhand der Formel $CPP = MAP - ICP$ der zerebrale Perfusionsdruck (*Cerebral Perfusion Pressure* – CPP) berechnet werden, der zur optimalen Versorgung des Gehirns Werte > 60 mmHg erreichen sollte (Huttner et al., 2018).

Bezüglich des ICP-Monitorings liegen aktuell nur wenige Publikationen vor (Chen et al., 2019; Kamel und Hemphill, 2012; Ziai et al., 2012, 2009). Chen et al. konnten anhand

einer retrospektiven Untersuchung von 3000 Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung keinen Vorteil einer routinemäßigen ICP-Messung in Bezug auf die Mortalität oder das funktionelle Outcome feststellen (Chen et al., 2019). Eine Untergruppe von Patientinnen und Patienten ohne intraventrikuläre Blutungsanteile, bei denen ein ICP-Monitoring durchgeführt wurde, zeigte eine reduzierte Mortalität, aber keine positiven Effekte auf die funktionellen Ergebnisse. Weiterhin gab die Untersuchung Hinweise darauf, dass Patientinnen und Patienten mit kontinuierlicher ICP-Überwachung eine erhöhte Rate an Hämatomevakuierungen und eine verlängerte Krankenhausverweildauer im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne ICP-Monitoring aufwiesen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei komatösen Patientinnen und Patienten (Glasgow Coma Skale, GCS, < 9), bei klinischen Zeichen der transtentoriellen Herniation oder bei Auftreten einer sekundären intraventrikulären Blutung ebenso wie bei akutem Hydrozephalus eine ICP-Überwachung (Greenberg et al., 2022). Das Ziel einer ICP-gesteuerten Therapie ist die Einhaltung von ICP-Werten unter 19–20 mmHg (Steiner et al., 2021).

Sollte es zu einem Anstieg des ICP kommen, stehen multiple Therapieoptionen zur Verfügung. Der Oberkörper der Betroffenen sollte um 30 Grad erhöht und der Kopf in einer mittigen Position gehalten werden, um einen ungehinderten venösen Abfluss sicherzustellen. Bei respiratorischer Insuffizienz und/oder einem GCS < 9 werden Intubation, maschinelle Beatmung sowie Analgosedierung empfohlen. Vorwiegend sollten Propofol (bei zu erwartender kurzer Sedierungsdauer) und Benzodiazepine (bei zu erwartender längerer Beatmungsdauer) zur Sedierung verwendet werden. Zur Schmerztherapie können Opiode (z. B. Fentanyl, Sufentanil, Remifentanil, Piritramid) oder Ketamin verwendet werden (Andrews et al., 2015; Diedler et al., 2015; Hauer et al., 2011; Jüttler et al., 2007; Schwab et al., 1997; Wagner et al., 2011; Wang et al., 2015).

Erweiterte konservative Maßnahmen zur Senkung eines erhöhten ICP umfassen u. a. die Gabe hyperosmolarer Lösungen (Mannitol, hypertone Kochsalzlösung), die kurzfristige therapeutische Hyperventilation sowie die Applikation von Barbituraten (Andrews et al., 2015; Diedler et al., 2015; Hauer et al., 2011, 2011; Jüttler et al., 2007; Schwab et al., 1997; Wagner et al., 2011; Wang et al., 2015).

Darüber hinaus weisen Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen auf, sodass bei den Betroffenen eine engmaschige kardiopulmonale Überwachung zur Vermeidung von sekundären Komplikationen empfohlen wird (Gattringer et al., 2014; Gerner et al., 2018; Greenberg et al., 2022; Lyden et al., 2007).

1.6.2 Operative Therapie

Neben den konservativen Therapieansätzen stehen verschiedene chirurgische Optionen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung zur Verfügung. Die Entscheidung für eine Operation hängt dabei von der Lokalisation und Größe der Blutung sowie dem klinischen Zustand der Betroffenen ab. Zu den operativen Möglichkeiten gehören die Anlage einer EVD, die Hämatomevakuierung sowie die dekompressive Hemikraniektomie mit oder ohne Hämatomentfernung.

Die Anlage einer EVD sollte bei Patientinnen und Patienten mit intraventrikulärer Blutung und daraus resultierendem Hydrozephalus zur Senkung des ICP sowie zur Drainage des intraventrikulären Blutes erfolgen (s. Abbildung 3).



Abbildung 3: Intraventrikuläre Blutung mit beidseits einliegenden externen Ventrikeldrainagen, kraniale Computertomografie (nativ).

Das Auftreten einer intraventrikulären Blutung ist neben der sekundären Hämatomexpansion eine der häufigsten Komplikationen nach spontaner intrazerebraler Blutung und wird als negativer unabhängiger Prädiktor für das Outcome sowie die Mortalität von Patientinnen und Patienten mit dieser Form des Schlaganfalles angesehen (Bhattathiri et al., 2006; Davis et al., 2006; Hemphill et al., 2001). Durch eine intraventrikuläre Blutung kann sich ein *Hydrozephalus occlusus* bzw. *aresorptivus* entwickeln (Naff, 1999; Naff und Tuhim, 1997). Solch ein akuter Hydrozephalus kann lebensbedrohlich sein, wenn er zu einer transtentoriellen oder zentralen Herniation und damit zu einer Kompression des Hirnstammes führt. In diesem Fall ist die sofortige Anlage einer EVD notwendig (Greenberg et al., 2022; Steiner et al., 2021). Bei ausgeprägten Ventrikelblutungen kann über die EVD eine intraventrikuläre Lysetherapie mit *rekombinantem Plasminogenaktivator* (rtPA) durchgeführt werden (Gaberel et al.,

2011; Hanley et al., 2017; Naff et al., 2011; Nieuwkamp et al., 2000). Betroffene mit Hämatomvolumina < 30 ml, ventrikulären Blutungsanteilen, die den dritten und/oder vierten Ventrikel blockieren, und bereits eingelegter EVD profitieren durch eine intraventrikuläre Lysetherapie hinsichtlich der Mortalität nach 180 Tagen (Hanley et al., 2017). Ein signifikanter Vorteil bzgl. des funktionellen Outcomes war im Vergleich zu den Gruppen mit intraventrikulär verabreichter Kochsalzlösung oder ausschließlich mit Anlage einer EVD therapierter Patientinnen und Patienten nicht nachzuweisen.

Bei großen, raumfordernden Blutungen kann eine operative Entfernung des Hämatoms lebensrettend sein, bevor es zu einer Einklemmungssymptomatik kommt (s. Abbildung 4). Die theoretische Grundlage hierbei beinhaltet vor allem die Reduktion des intrakraniellen Drucks mit nachfolgendem Schutz des umliegenden Hirnparenchyms.

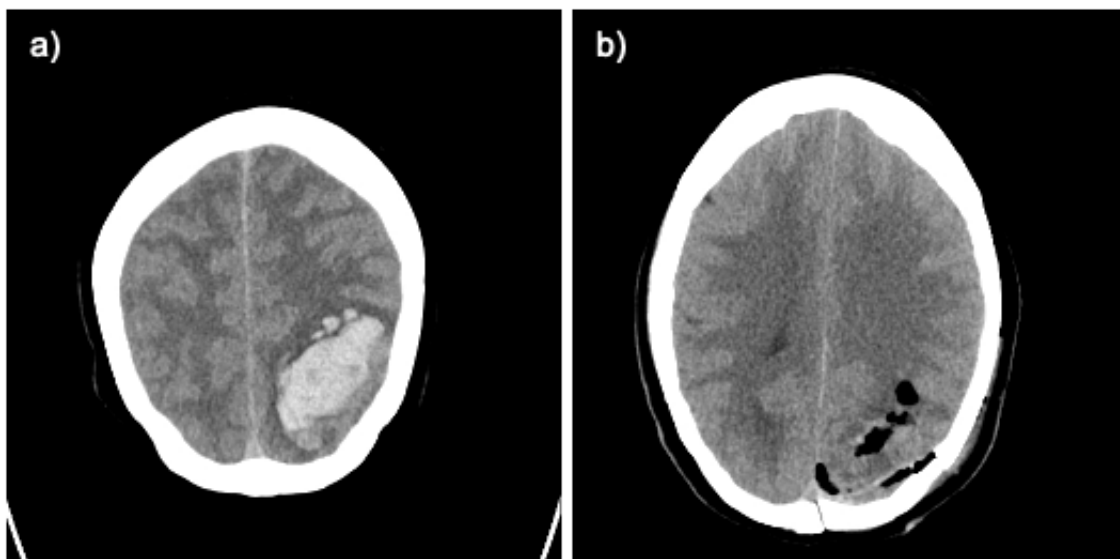


Abbildung 4: Kraniales Computertomogramm (nativ). a) Intrazerebrale Blutung links parietal b) Z. n. operativer Entlastung der intrazerebralen Blutung über eine Kraniotomie.

Die bislang größten randomisierten, multizentrischen Studien – *Surgical Trial in IntraCerebral Hemorrhage* (STICH) I und II – konnten jedoch keinen eindeutigen Vorteil hinsichtlich des funktionellen Outcomes und der Mortalität der operativen gegenüber der konservativen Therapie nachweisen (Mendelow et al., 2013, 2005). Im Gegensatz hierzu zeigt eine Metaanalyse mehrerer randomisiert kontrollierter Studien unter Berücksichtigung der Ergebnisse von STICH II (n = 3366) einen leichten Vorteil der operativen Therapie (Mendelow et al., 2013; Prasad et al., 2008). Der größte Überlebensvorteil zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit lobär liegender intrazerebraler Blutung und einem GCS von 9 bis 12. Allerdings lag hier neben dem signifikanten operativen Vorteil eine signifikante Heterogenität der Patientengruppen sowie der Art der Operationen vor, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren

sind. Zudem wurden in diese Studien nur Betroffene mit mittleren und kleinen zerebralen Blutungen eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit großen, akut lebensbedrohlichen intrazerebralen Blutungen werden bei fehlenden Kontraindikationen meist umgehend einer operativen Versorgung zugeführt und waren somit in den genannten Arbeiten nicht Bestandteil des Studienkollektivs.

Alternativ zur Hämatomentfernung besteht die Möglichkeit der dekompressiven Hemikraniektomie mit oder ohne Hämatomevakuuation, wenngleich deren Nutzen zur Verbesserung der Mortalität und des funktionellen Outcomes kontrovers diskutiert wird (Beck et al., 2024; Fung et al., 2012; Hegde et al., 2020; Rasras et al., 2018). So zeigt die im Jahr 2024 publizierte SWITCH-Studie, bei der Patientinnen und Patienten mit einer spontanen, tiefliegenden intrazerebralen Blutung entweder konservativ oder mit einer dekompressiven Hemikraniektomie behandelt wurden, nur einen schwachen Vorteil der operativen Therapie gegenüber der rein konservativen Behandlung. Primärer Zielparame-ter war ein mRS von 5 bis 6. In beiden Gruppen zeigten die überlebenden Patientin-nen und Patienten schwere funktionelle Einschränkungen. In der Gruppe der Operierten wiesen 44 % nach 180 Tagen einen mRS von 5 bis 6 auf, in der rein konservativ behan-delten Gruppe waren es 58 % ($p = 0,057$). Nach einem Jahr war der Unterschied noch geringer (43 % vs. 51 %, $p = 0,15$) (Beck et al., 2024).

Eine Alternative zur Hämatomevakuuation über eine Kraniotomie ist ein minimalinvasives, kathetergestütztes Verfahren mit lokaler Applikation von Thrombolytika. Hanley et al. verglichen in einer multizentrischen Phase-III-Studie (*Efficacy and Safety of Minimal Invasive Surgery with thrombolysis in Intracerebral Hemorrhage Evacuation - MISTIE III*) die minimalinvasive Hämatomentfernung mit Thrombolyse mit der konservativen Therapie bei 499 Patientinnen und Patienten mit spontaner supratentorieller intrazerebraler Blutung mit einem Blutungsvolumen $\geq 30\text{ml}$ (Hanley et al., 2019). Hierbei zeigte sich jedoch nach einem Jahr zwischen beiden Therapiearmen kein signifikanter Unterschied bzgl. des funktionellen Outcomes. Hinsichtlich der Sterberate wurde eine Reduktion der Mortalität in der minimalinvasiv therapierten Gruppe nachgewiesen, wenngleich dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war.

Einen Sonderstatus unter den intrakraniellen Blutungen nehmen die zerebellären Blutungen ein. Aufgrund der anatomischen Nähe zum Hirnstamm können Hämorrhagien in der hinteren Schädelgrube schnell zu einer klinischen Verschlechterung und einem okklusiven Hydrozephalus führen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine zeitnahe Hämatomevakuuation für Patientinnen und Patienten mit Kleinhirnblutung mit einer Größe über 15 cm^3 bzw. bei Auftreten neurologischer Verschlechterungen, einer

Hirnstammkompression und/oder eines Hydrozephalus (Greenberg et al., 2022).

1.7 Klinisches Outcome

Trotz der kontinuierlichen Weiterentwicklung der chirurgischen und intensivmedizinischen Therapie weisen Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung eine hohe 30-Tage-Mortalität von bis zu 40 % auf. Im ersten Jahr nach stattgehabter Blutung sind mehr als 75 % der Betroffenen schwer beeinträchtigt oder verstorben (Poon et al., 2014; van Asch et al., 2010). Eine italienische Studie aus dem Jahr 2016 zeigte, dass nur 15 % der Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung wieder ihre funktionelle Unabhängigkeit erlangten (Sacco et al., 2016).

Eine weitere Studie mit einer Fallzahl von 128 Patientinnen und Patienten mit erstmalig aufgetretener spontaner intrazerebraler Blutung legt vergleichbare Ergebnisse vor (Samarasekera Neshika et al., 2015). Auch hier erreichten nur 14 % der Studienpopulation nach einem Jahr eine funktionelle Unabhängigkeit (modified Rankin Scale, mRS, ≤ 2). Poon et al. belegten in ihrer Metaanalyse ähnliche Zahlen und gaben eine funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0–2) nach einem Jahr von 16,7 bis 24,6 % aller Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung an (Poon et al., 2014).

1.8 Prognostische Parameter

Auf Grund der hohen Morbidität und Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung wird neben der Suche nach optimalen Therapiemethoden auch verstärkt nach Möglichkeiten einer frühzeitigen und aussagekräftigen Prognoseabschätzung geforscht. Aufgrund der insgesamt schlechten Prognose sind Prognoseparameter – insbesondere in der Frühphase der Erkrankung – ein wichtiges klinisches Hilfsmittel zur optimalen Beratung von Patientinnen und Patienten und Angehörigen bzgl. der weiteren Therapieplanung. Bekannte Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome sowie eine erhöhte 30-Tage-Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung sind ein höheres Alter, ein niedriger GCS Score, ein größeres Hämatomvolumen, intraventrikuläre Blutungen sowie infratentoriell gelegene Hämatome (Brott et al., 1997; Hemphill et al., 2001; Inagawa et al., 2000; Poon et al., 2014).

Darüber hinaus untersuchten mehrere Studien neben dem Nutzen verschiedener klinischer und radiologischer Prognoseparameter auch den prognostischen Wert von Serum-Biomarkern für Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung (Bender et al., 2021; Demchuk et al., 2012; Gerner et al., 2018; Hemphill et al., 2001; Yang et al., 2014).

1.8.1 Hämatomvolumen

Broderick et al. wiesen einen signifikanten und unabhängigen Zusammenhang des Hämatomvolumens mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität nach. Die Mortalität lag bei Hämatomvolumina > 60 ml je nach Blutungslokalisation bei bis zu 93 % (Broderick et al., 1993).

Bei 28 bis 38 % der Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung zeigte sich in frühen Verlaufskontrollen mittels cCT eine Zunahme des initialen Hämatomvolumens um mehr als ein Drittel, die wiederum zu erhöhter Morbidität und Mortalität führte (Brott et al., 1997; Davis et al., 2006). Um Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einer Hämatomausbreitung zu identifizieren, stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung – etwa eine Reihe von kontrastmittelfreien CT-Parametern, z. B. das Blutungsvolumen, ein irregulärer Blutungsrand oder unterschiedliche Heterogenität des Dichteverhaltens der Blutung (Boulouis et al., 2017). Weiterhin wird das Auftreten des sog. „spot signs“ in einer CTA, das einem aktiven Kontrastmittelaustritt entspricht, mit einer frühen Zunahme des Hämatomvolumens assoziiert (Demchuk et al., 2012). Die Genauigkeit dieser Prädiktoren, Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einer Hämatomausbreitung sensibel zu identifizieren, ist allerdings bisher nicht eindeutig nachgewiesen worden.

Fallenius et al. verglichen drei Modelle in Bezug auf ihre Prognosegenauigkeit für die Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung: das klinische Modell, das radiologische Modell (das Faktoren wie Hämatomlokalisierung und -volumen berücksichtigte) sowie eine Kombination beider Modelle (Fallenius Marika et al., 2019). Hierbei übertraf das klinische das radiologische Modell bzgl. der Prognosefähigkeit; das kombinierte Modell übertraf die beiden Einzelmodelle. Dies lässt den Schluss zu, dass Scores zur Vorhersage der Mortalität nach intrazerebraler Blutung möglichst breitgefächerte Informationen beinhalten sollten, um präzisere prognostische Aussagen zu erhalten.

1.8.2 Lokalisation

Fallenius et al. zeigten in ihrer retrospektiven Studie, dass Hirnstammblutungen eine 2,9-fach erhöhte 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu zerebellären Blutungen aufweisen. Darüber hinaus wurde ein signifikanter Unterschied der Mortalitätsraten bzgl. der Lokalisation der Hämatome gefunden, die bei 69 % für Hirnstammblutungen und bei 36 % für zerebelläre Blutungen lagen (Fallenius et al., 2019). Die hohe intrahospitale sowie die Langzeitmortalität (ca. 27–49 %) nach einer spontanen zerebellären Blutung

wurde in mehreren Studien bestätigt (Lee et al., 2019; Satopää et al., 2017).

Lobär gelegene und auf zerebrale Amyloidangiopathie zurückzuführende intrazerebrale Blutungen sind mit einem signifikant höheren Risiko einer Re-Blutung assoziiert (Passero et al., 1995; Yeh et al., 2014).

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2017 (n = 831) verglich das funktionelle Outcome von Patientinnen und Patienten mit intrazerebralen Blutungen der linken und der rechten Hemisphäre (Beuscher et al., 2017). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des funktionellen Outcomes (mRS 0–3) nach einem Jahr zwischen den beiden Gruppen (links 36,4 % vs. rechts 33,9 %). Auch hier wurde nachgewiesen, dass etwa zwei Drittel der betroffenen Personen nach einem Jahr mit schwerwiegenden Einschränkungen leben mussten oder bereits verstorben waren (1-Jahres-Sterblichkeitsrate ca. 45 %).

Park und Jang belegten in einer 2022 veröffentlichten Studie, dass die Blutungslokalisationen im dorsalen Anteil der *Capsula interna* (unabhängig von der betroffenen Hemisphäre) sowie im *linken Thalamus* unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres 1-Jahres-Outcome (mRS 3–6) darstellen (Park und Jang, 2022). Eine isolierte Angabe der Mortalität war in dieser Studie nicht ersichtlich.

1.8.3 Intracerebral Hemorrhage-Score

Im Jahr 2001 entwickelten Hemphill et al. erstmals einen klinischen Score (*Intracerebral Hemorrhage (ICH) Score*) zur Prädiktion der 30-Tage-Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung (Hemphill et al., 2001). In ihrer Arbeit machten Hemphill et al. einen niedrigen GCS Score bei Aufnahme, ein Alter über achtzig Jahre bei Blutungsereignis, eine infratentorielle Hämatomlokalisierung sowie den Einbruch der Blutung ins Ventrikelsystem als unabhängige prädiktive Faktoren der 30-Tage-Mortalität aus. Die Studie konnte den einzelnen Punktwerten unterschiedliche Sterblichkeitsraten zuordnen. Die 30-Tage-Mortalität für Patientinnen und Patienten mit ICH Scores von 1, 2, 3 und 4 betrug 13 bzw. 26, 72 und 97 %. Alle Patienten (n = 6), die einen ICH Score von 5 aufwiesen, verstarben. Obwohl dieser Score in der Kritik steht, die Mortalität zu überschätzen (Zahuranec et al., 2010, 2007), ist bisher kein weiterer äquivalenter bzw. überlegenerer Score zur klinischen Prognoseabschätzung publiziert worden. Bislang konnte also weder ein anderer Score noch ein Biomarker als routinemäßiger Prädiktor für das Outcome und die Mortalität in den klinischen Alltag implementiert werden (Schrag und Kirshner, 2020).

Neben dem ICH Score werden in der Literatur auch die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) sowie der *GCS Score* angewendet, um eine prognostische Einschätzung treffen zu können. Die Bewusstseinsstörung, die häufig im Rahmen intrazerebraler Blutungen auftritt, erschwert jedoch die Anwendung neurologischer Bewertungsskalen wie des NIHSS (Cordonnier et al., 2018). Scores, die radiologische Parameter wie das „spot sign“ einbeziehen, sind hilfreich bei der Vorhersage einer sekundären Hämatomexpansion, scheinen aber den klinischen (neurologische Symptomatik) und Blutungsparametern (u. a. Hämatomvolumen und -lokalisierung) nicht überlegen zu sein (Cordonnier et al., 2018; Huynh et al., 2015). Dies sind u. a. Gründe, warum in der letzten Dekade vermehrt Serum-Biomarker in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt sind. Sie sind jederzeit unabhängig vom Zustand der Betroffenen zugänglich und schnell auswertbar.

1.8.4 Serum-Biomarker

Serum-Biomarker, die durch Blutentnahmen und laborchemische Auswertungen erfasst werden, stellen objektive, exakt und reproduzierbar messbare Indikatoren für biologische Prozesse oder den klinischen Zustand von Patientinnen und Patienten dar. Sie können Abweichungen von Enzymaktivitäten, Protein- und Genexpressionen oder Protein- oder Lipidmetaboliten aufzeigen (Dash et al., 2010). Serum-Biomarker sind leicht und kostengünstig verfügbar. Sie gelten mithin als klinisch praktikabel sowie ökonomisch vertretbar. Diese Voraussetzungen sind Teil der Anforderungen an einen Serum-Biomarker. Bei der Anwendung und Interpretation sollten jedoch ein hinreichendes physiologisches Verständnis für den jeweiligen Serum-Biomarker sowie Kenntnisse über Störfaktoren (z. B. Infektionen, Fieber, Organfunktionsstörungen) bestehen. Weiterhin müssen entsprechende Referenzwerte bekannt sein und es muss eine hohe Spezifität wie auch Sensitivität für die zu untersuchende Krankheit vorliegen. Ein weiterer wichtiger Anforderungsparameter ist die schnelle Auswertbarkeit des Serum-Biomarkers. Ein schnelles Resultat eines Serum-Biomarkers kann eine raschere Therapieentscheidung bzw. einen schnelleren Therapiebeginn ermöglichen (Dash et al., 2010). Prinzipiell könnten Serum-Biomarker (auch in Verbindung mit bereits etablierten Scores) hilfreich sein, um den Schweregrad einer Erkrankung einzuschätzen, Therapieverläufe zu kontrollieren oder Prognoseabschätzungen durchzuführen.

Die Anwendbarkeit von Serum-Biomarkern zur Prädiktion des funktionellen Outcomes und der Mortalität bzgl. spezifischer Erkrankungen wurde in den letzten Jahren vermehrt erforscht. Ein bekannter, viel untersuchter und bereits regulär verwendeter Serum-Biomarker ist bspw. das HbA1c in Verbindung mit *Diabetes mellitus* (Lee et al., 2021;

Schnell et al., 2017). Auch in der Rheumatologie werden bereits routinemäßig Serum-Biomarker zur Einschätzung der Krankheitsschwere, zur Verlaufskontrolle und zur Prognose verwendet (Mekic und Hadzigrabic, 2020; Scott et al., 2010). Das C-reaktive Protein (CRP) bspw. spielt in der Rheumatologie hinsichtlich Verlaufskontrollen und Prognosen eine wesentliche Rolle. Demgegenüber steht die Analyse der Prädiktion von Serum-Biomarkern für neurochirurgische Krankheitsbilder noch am Anfang. Serum-Biomarker werden in der klinischen neurochirurgischen Praxis nicht routinemäßig angewendet (Pinho et al., 2019).

In den letzten Jahren wurden bereits einige Serum-Biomarker hinsichtlich der Prädiktion des Outcomes sowie der Kurzzeit-Mortalität u. a. nach spontaner intrazerebraler Blutung untersucht. Zu den bisher Analysierten zählen zum Beispiel Troponin-I (TNI), CRP, D-Dimere, Blutglukose, Leukozyten, die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, Cortisol und Albumin, wenngleich deren jeweiliger klinischer Nutzen kontrovers diskutiert wird (Agnihotri et al., 2011; Bender et al., 2021; Di Napoli Mario et al., 2011; Diedler et al., 2009; Garrett et al., 2010; Gerner et al., 2018; Giede-Jeppe et al., 2017; Hu et al., 2014; Wu Teddy Y. et al., 2017; Yang et al., 2014; Zheng et al., 2018).

Mehrere Studien zeigten bereits einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem initial erhöhten Serumspiegel von TNI, CRP, Leukozyten und Cortisol bzw. einem initial erniedrigten Serumspiegel von Albumin und Cholinesterase und einem schlechten Outcome bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung auf (Agnihotri et al., 2011; Bender et al., 2021; Di Napoli Mario et al., 2011; Diedler et al., 2009).

Die Aussagekraft einzelner Serum-Biomarker ist trotzdem sehr unspezifisch und ihr Zusammenhang mit dem Outcome nach spontaner intrazerebraler Blutung bisher unzureichend untersucht, wiewohl die o. g. Studien bereits vielversprechende Ergebnisse erzielen konnten. Daher könnte die Kombination zweier Serum-Biomarker die Prädiktion der Morbidität und Mortalität erhöhen. Giede-Jeppe et al. identifizierten bspw. eine erhöhte Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio als unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung (Giede-Jeppe et al., 2017). Aktuell noch unklar ist der Nutzen der CRP/Albumin-Ratio hinsichtlich ihrer Prädiktionseignung zu intrahospitaler Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung auf der neurochirurgischen Intensivstation.

1.8.4.1 CRP/Albumin-Ratio

Das in den Hepatozyten synthetisierte CRP zählt zu den Akute-Phase-Proteinen. Es wird nach Stimulation durch Zytokine als Reaktion auf Infektion, Ischämie, Trauma und

andere entzündliche Vorgänge gebildet (Black et al., 2004; Park et al., 2018). Durch das CRP wird das Komplementsystem aktiviert; es folgt eine Verstärkung der Phagozytose durch Makrophagen, Opsonierung und Lyse. Im klinischen Alltag wird der Serum-Biomarker CRP hauptsächlich als Hinweis auf eine zugrundeliegende, meist bakterielle Infektion gewertet und weitergehend auch für entsprechende Verlaufskontrollen genutzt. Seine kurze Halbwertszeit von ca. 19 Stunden macht das CRP zu einer leicht verfügbaren Kontrollmöglichkeit für akute Infektionen.

Es existieren bereits Studien, die ein erhöhtes CRP als unabhängigen Prädiktor für ein schlechteres Outcome bei neurochirurgischen Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung, aneurysmatischer Subarachnoidalblutung oder nach Schädel-Hirn-Trauma nachgewiesen haben (Di Napoli et al., 2011; Fountas et al., 2009; Gaastra et al., 2021; Rajapathy et al., 2017; Xu et al., 2021).

Das ebenfalls in der Leber produzierte Albumin macht mit bis zu 60 % des Serumproteins den größten Anteil an Proteinen im menschlichen Plasma aus (Hülshoff et al., 2013). Es ist mit einer Größe von 66 000 Dalton einer der wichtigsten Faktoren zur Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks im menschlichen Gefäßsystem. Weiterhin zählt es zu den Anti-Akute-Phase-Proteinen, sodass der Wert einer Hypalbuminämie mit dem Schweregrad einer Entzündungsreaktion korreliert (Al-Subaie et al., 2010; Hedlund et al., 1993).

In der klinischen Praxis wird Serum-Albumin auch als Parameter für die Lebersyntheseleistung sowie den Ernährungszustand von Patientinnen oder Patienten herangezogen. Sinkt der onkotische Druck als Folge von Synthesestörungen oder akuten Entzündungen, kann dies zu einer Verschiebung der Flüssigkeit vom intravasalen System ins Interstitium führen und so mit einer Ödementwicklung einhergehen. Bei Vorliegen einer Hypalbuminämie reduziert sich außerdem die Transportkapazität des Proteins für Abbauprodukte und Enzyme (z. B. indirektes Bilirubin).

Ein initial erniedrigtes Serum-Albumin wurde bereits als prognostischer Faktor bei Patientinnen und Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder intrazerebraler Blutung untersucht und war dahingehend signifikant mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Bernard et al., 2008; Chen et al., 2014; Limaye et al., 2016). Für Patientinnen und Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung wurde ein niedriger Albumin-Wert bei Aufnahme ebenfalls als negativer Prädiktor für die intrahospitale Mortalität identifiziert (Behrouz et al., 2016; Shang et al., 2021). Die Datenlage bzgl. des

prädiktiven Wertes von erniedrigtem Serum-Albumin bei Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung ist begrenzt, obgleich die Studie von Limaye et al. ein ungünstigeres funktionelles Ergebnis bei Vorliegen einer initialen Hypalbuminämie nachwies (Limaye et al., 2016).

Die CRP- und die Albumin-Werte agieren als Akute-Phase- und Anti-Akute-Phase-Proteine während einer Entzündungsreaktion gegenläufig. Infolge ihrer Funktionsweise sind beide Serum-Biomarker in ihrer Interpretation durch verschiedene Störfaktoren limitiert. Erkrankungen wie Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, maligne Tumoren oder auch Mangelernährung haben Einfluss auf die Plasmakonzentration dieser Biomarker und begrenzen sie so hinsichtlich ihrer Anwendung als Prognoseparameter. Das Erstellen eines Verhältnisses zwischen CRP und Albumin kann die Informationen beider Serum-Biomarker zusammenführen und somit einen verbesserten Marker für die Mortalität und das funktionelle Outcome darstellen (Fairclough et al., 2009; Ranzani et al., 2013).

Eine erhöhte CRP/Albumin-Ratio wurde bereits als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität vor allem bei Patientinnen und Patienten mit Sepsis, Malignomen und chronischer Entzündungsreaktion sowie bei Betroffenen auf interdisziplinären Intensivstationen aufgezeigt. Der prädiktive Wert für neurochirurgische Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung ist jedoch noch unbekannt (Arima et al., 2018; Kim et al., 2015; Li et al., 2017; Oh et al., 2018a; Park et al., 2018; Ranzani et al., 2013).

1.9 Fragestellung

Der prädiktive Wert einer initial erhöhten CRP/Albumin-Ratio hinsichtlich einer erhöhten Mortalität sowie eines schlechteren funktionellen Outcomes wurde bei Betroffenen mit Subarachnoidalblutung sowie Schädel-Hirn-Trauma nachgewiesen (Bai et al., 2019; R. Wang et al., 2020; Zhang et al., 2019). Diesbezügliche Daten für neurochirurgische Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung liegen noch nicht vor.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht deshalb darin, den prädiktiven Wert der CRP/Albumin-Ratio hinsichtlich der intrahospitalen Mortalität bei neurochirurgischen Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung zu untersuchen. Im Falle des Nachweises eines signifikanten Zusammenhangs soll zusätzlich analysiert werden, ob sich durch die Kombination des ICH Score mit der CRP/Albumin-Ratio eine verbesserte prognostische Aussagekraft hinsichtlich der intrahospitalen Mortalität nach intrazerebraler Blutung erreichen lässt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientinnen/Patienten

In dieser retrospektiv angelegten Studie werden die Daten aller Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung analysiert, die von Februar 2008 bis Dezember 2017 auf der Intensivstation der neurochirurgischen Klinik des *Universitätsklinikums Gießen und Marburg* (UKGM), Standort Gießen, behandelt wurden. Das Studiendesign ist durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität genehmigt worden (AZ 95/17, Juli 2017; Amendment, Februar 2019). Nach der Aufnahmeuntersuchung in der zentralen Notaufnahme erfolgte eine Blutentnahme sowie eine zerebrale Bildgebung mit kranialer Computertomografie. Je nach klinischem sowie bildmorphologischem Befund wurden die Patientinnen und Patienten entweder direkt operiert oder zur weiterführenden konservativen Therapie auf die neurochirurgische Intensivstation aufgenommen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patientinnen und Patienten mit einer bildmorphologisch nachgewiesenen spontanen intrazerebralen Blutung, einem Alter über 18 Jahre sowie einem Mindestaufenthalt von 24 Stunden auf der neurochirurgischen Intensivstation wurden eingeschlossen. Exkludiert wurden Personen mit intrazerebralen Blutungen auf Grund (a) einer traumatischen Genese, (b) zerebraler Gefäßmalformationen sowie (c) zerebraler Neoplasien. Weiterhin wurden Erkrankte mit akutem oder chronischem Leberversagen ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Den folgenden *elektronischen Krankenhausinformationssystemen* (KIS) wurden alle erhobenen Daten entnommen:

- KAOS (KAOS Desktop; Client-Version: 3.0.0.1 (dynamic))
- KISData (IMESO-Dokumentation; Subsystem: KISData; Subsystem-Release: Version: 7.7.0.1588 bis 7.8.5.3384 (Produktionsrelease))
- INFINITT-Bildbefundungsprogramm (INFINITT CDViewer Version 3.0.11.4 BN2; 20131118; Copyright © 1999–2011; INFINITT Healthcare Co., Ltd.)

Alle Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel für Mac, Version 16.28 (19081202); Lizenz: Volumenlizenz 2019; © 2019 Microsoft) erfasst.

2.4 Studienparameter

Die primären Studienparameter umfassten die Serum-Biomarker CRP und Albumin nebst der daraus errechneten CRP/Albumin-Ratio sowie die intrahospitale Mortalität. Als sekundäre Zielparameter wurden nachfolgende Angaben erfasst:

1. demografische Daten
2. GCS Score
3. laborchemische Daten
4. ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score
5. radiologische Daten
6. Vorerkrankungen
7. Vormedikation
8. intensivmedizinische Parameter
9. therapeutisches Vorgehen
10. Dauer des stationären Aufenthaltes
11. *modifizierte Rankin Scale* (mRS)

2.4.1 Demografische Parameter

Die demografischen Parameter beinhalteten Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des bzw. der Betroffenen. Weiterführend wurde aus der Körpergröße und dem Gewicht mit folgender Formel der *Body-Mass-Index* (BMI) (Keys et al., 1972) berechnet: $BMI = \text{Körpermasse (kg)} / \text{Körpergröße}^2 (\text{m}^2)$.

2.4.2 Glasgow Coma Scale

Zur Einschätzung des Schweregrades der Bewusstseins- bzw. Hirnfunktionsstörung wurde bei allen Betroffenen bei Aufnahme in die neurochirurgische Universitätsklinik der GCS Score erhoben (s. Tabelle 1; Teasdale und Jennett, 1974).

Glasgow Coma Scale		Punkte
Augen öffnen	• spontan	4
	• auf Aufforderung	3
	• auf Schmerzreiz	2
	• keine Reaktion auf Schmerzreiz	1
Beste verbale Kommunikation	• konversationsfähig, orientiert	5
	• konversationsfähig, desorientiert	4
	• inadäquate Äußerung	3

	<ul style="list-style-type: none"> • unverständliche Laute 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • keine Reaktion auf Ansprache 	1
Beste motorische Reaktion	<ul style="list-style-type: none"> • auf Aufforderung 	6
	<ul style="list-style-type: none"> • auf Schmerzreiz, gezielt 	5
	<ul style="list-style-type: none"> • auf Schmerzreiz, ungezielt 	4
	<ul style="list-style-type: none"> • auf Schmerzreiz, Beugesynergismen 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • auf Schmerzreiz, Streckesynergismen 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • keine Reaktion 	1

Tabelle 1: Glasgow Coma Scale zur Einschätzung des Schweregrades der Bewusstseinsstörung bei Aufnahme im UKGM Gießen.

2.4.3 Laborchemische Parameter

Die Bestimmung der laborchemischen Parameter erfolgte aus der ersten Blutentnahme im Rahmen der stationären Aufnahmeuntersuchung durch die Klinik für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie des UKGM (s. Tabelle 2).

Serum-Biomarker	Einheit	Referenzwerte	Klinisch-chemisches Analysesystem
Leukozytenzahl	giga/l	3,9–10,2	XE 5000 Hematology Analyzer; flow cytometric, Sysmex, Germany
C-reaktives Protein	mg/l	0–1,0	ADVIA Chemistry XPT® wrCRP Assay, Siemens, Germany
Albumin	g/l	34–50	ADVIA Chemistry XPT® ALB_c Assay, Siemens, Germany
Hämoglobin (Hb)	g/dl	12–15,4	XE 5000 Hematology Analyzer; photometric, Sysmex, Germany
Hämatokrit (Hkt)	%	35–45	XE 5000 Hematology Analyzer; cumulative pulse height summation, Sysmex, Germany
Troponin I (TNI)	µg/l	0–0,05	ADVIA Centaur XPT®, TNI-Ultra Assay, Siemens, Germany
Cortisol	µg/dl	0–20	ADVIA Centaur XPT®, Cortisol Assay, Siemens, Germany
Glucose	mg/dl	60–110	ADVIA Chemistry XPT® GLUH_c Assay, Siemens, Germany
Laktat	mmol/l	0,5–2,2	ADVIA Chemistry XPT® LAC Assay, Siemens, Germany
Cholinesterase	U/l	4260–11250	ADVIA Chemistry XPT® CHE Assay, Siemens, Germany

Tabelle 2: Übersicht der erhobenen Serum-Biomarker.

Die CRP/Albumin-Ratio wurde mittels folgender Formel berechnet: CRP/Albumin-Ratio = CRP (mg/l) / Albumin (g/l).

2.4.4 ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score

Der ICH Score (Hemphill et al., 2001) wurde im Rahmen der stationären Aufnahme erhoben (s. Tabelle 3). Nach dem Ermitteln des Cut-off-Wertes der CRP/Albumin-Ratio (1,22) wurde bei Patientinnen und Patienten mit einer CRP/Albumin-Ratio > 1,22 ein zusätzlicher Punkt zum ICH Score ergänzt. Untergruppen von Patientinnen und Patienten mit einem GCS ≤ 8 sowie von Patientinnen und Patienten mit intraventrikulärer Blutung wurden für eine eingehende Analyse herangezogen.

Parameter	ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score (Punkte)
GCS Score	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
ICB-Volumen (cm³)	
≥ 30	1
< 30	0
Intraventrikuläre Blutung	
ja	1
nein	0
Infratentorielle ICB	
ja	1
nein	0
Alter (Jahre)	
≥ 80	1
< 80	0
CRP/Album-Ratio	
> 1,22	1
< 1,22	0
ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score insgesamt	0–7

Tabelle 3: ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score, adaptiert nach Hemphill et al. (GCS Score bezogen auf Erstvorstellung oder nach Reanimation des/der Pat.; ICB-Volumen durch initiales cCT mittels ABC/2-Formel berechnet; intraventrikuläre Blutung im initialen cCT nachweisbar). GCS – Glasgow Coma Scale, ICB – intrazerebrale Blutung, CRP – C-reaktives Protein, cCT – kraniale Computertomografie.

2.4.5 Bildgebung

Die initial durchgeführte cCT wurde nach Blutungslokalisation und -größe, dem Vorhandensein eines Hydrozephalus sowie intraventrikulären Blutungskomponenten analysiert.

2.4.5.1 Hämatomlokalisierung und -volumen

Die Blutungslokalisierung wurde nach *lobär*, *tief liegend* und *zerebellär* differenziert. Die Blutungsgröße in ml wurde anhand der Formel $A \times B \times C/2$ errechnet (Kothari et al., 1996). Hierbei stehen die Variablen A, B und C für die rechtwinklig zueinander stehenden Durchmesser der drei Dimensionen der Blutung. Für die Evaluation des Vorliegens eines Hydrozephalus wurde der *Evans-Index* (Evans, 1942) angewendet. Zur genaueren Beurteilung intraventrikulärer Blutanteile wurde der *Graeb-Score* herangezogen (Graeb et al., 1982).

2.4.5.2 Evans-Index

Der Evans-Index gibt das Verhältnis zwischen der maximalen Weite der Vorderhörner der Seitenventrikel auf einem axialen Schnittbild und dem maximalen inneren Durchmesser des Schädels auf derselben Schicht an (s. Abbildung 5). Es liegt ein Hydrozephalus vor, wenn ein Wert $> 0,3$ erreicht wird.

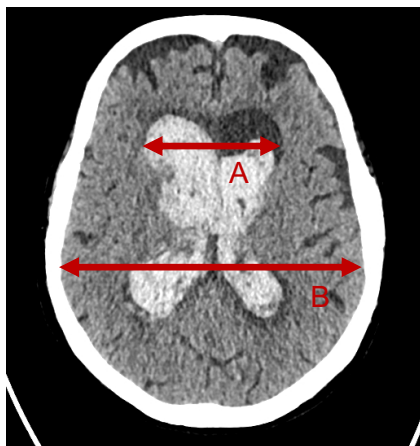


Abbildung 5: Berechnung des Evans-Index (A/B) anhand eines axialen cCT-Bildes.

2.4.5.3 Graeb-Score

Der Graeb-Score wird zum Nachweis und zur Charakterisierung von intraventrikulären Blutungen verwendet. Hierbei werden alle vier Ventrikel separat bewertet und die Summe addiert. Der Maximalwert liegt bei 12 Punkten. (Graeb et al., 1982).

Seitenventrikel (jeweils)

- 1 = eine Spur von Blut
- 2 = Blutansammlung in $< 1/2$ Ventrikel
- 3 = Blutansammlung in $> 1/2$ Ventrikel
- 4 = Ventrikel tamponiert und balloniert

Dritter und vierter Ventrikel (jeweils)

1 = Blut nachweisbar, jedoch normale Größe des Ventrikels

2 = Ventrikel tamponiert und balloniert

2.4.6 Vorerkrankungen

Die Vorerkrankungen wurden entweder durch die Patientinnen und Patienten selbst oder durch deren Angehörige oder anhand nachgereichter Arztbriefe ermittelt. Folgende Vorerkrankungen bzw. Eingriffe wurden in der vorliegenden Studie berücksichtigt:

- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus Typ 2
- *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)*
- Herzrhythmusstörungen
- chronische Niereninsuffizienz
- Z. n. ischämischem Hirninfarkt
- maligner Tumor jeglicher Genese
- vorangegangene intrazerebrale Blutung
- *koronare Herzerkrankung (KHK)*
- Herzinsuffizienz
- *periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)*
- Schilddrüsen-Erkrankungen
- Z. n. kardiologischen und/oder kardiochirurgischen Eingriffen

2.4.7 Vormedikation

Die Evaluation der Vormedikation der Patientinnen und Patienten erfolgte durch eigen- bzw. fremdanamnestische Angaben. Die Vormedikation wurde, wie nachfolgend dargestellt, stratifiziert in

- Vormedikation nicht bekannt/vorhanden,
- Antihypertensiva,
- Betasympathomimetika,
- Antidiabetika,
- Thrombozytenaggregationshemmer,
- *neue orale Antikoagulanzen (NOAK)* und
- Vitamin-K-Antagonisten.

2.4.8 Intensivmedizinische Parameter

2.4.8.1 APACHE II Score

Der *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) Score wurde bei allen Studienteilnehmer/-innen nach den ersten 24 Stunden auf der neurochirurgischen Intensivstation erhoben. Er dient der Einteilung des Schweregrades einer Erkrankung sowie der Vorhersage der intrahospitalen Mortalität von intensivmedizinisch Behandelten (Knaus et al., 1985). Der Score beinhaltet Vital- und intensivmedizinische Parameter, Serum-Biomarker, das Alter, den GCS Score sowie den operativen und den Gesundheitsstatus der Betroffenen. Er kann maximal 71 Punkte erreichen. Je höher der berechnete Wert ausfällt, desto höher ist das Risiko, noch im Krankenhaus zu versterben.

2.4.8.2 Kardiopulmonale Funktionsparameter

Als kardiopulmonale Funktionsparameter wurden (a) der Mittelwert der Herzfrequenz (Anzahl Herzaktionen/Minute), (b) der systolische Blutdruck (mmHg), (c) der positive endexpiratorische Druck (PEEP, cmH₂O), (d) die durchschnittliche Arterienoldosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und (e) der Mittelwert der inspiratorischen Sauerstofffraktion (%) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme erfasst. Weiterhin wurde die Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$) der Patientinnen und Patienten bei Aufnahme analysiert.

2.4.9 Therapeutisches Vorgehen

Das therapeutische Vorgehen wurde in konservative sowie chirurgische Therapie stratifiziert und ausgewertet.

2.4.9.1 Konservative Therapie

Nach Aufnahme der Patientinnen und Patienten auf die neurochirurgische Intensivstation erfolgte eine leitliniengerechte Versorgung und Überwachung (Hemphill et al., 2015, Steiner et. al, 2021). Diese umfasste die invasive arterielle Blutdruckmessung (Combitrans Monitoring Set Arteriell, B. Braun, Melsungen, Deutschland) sowie die Vorgabe eines systolischen Zielblutdrucks zwischen 120 und 140 mmHg innerhalb der ersten 14 Tage. Weiterhin wurde in vierstündlichen Intervallen eine Blutgasanalyse durchgeführt (ABL800 FLEX; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark, und Krefeld, Deutschland). Der Zielwert des partiellen arteriellen Sauerstoffdrucks (paO₂) betrug ≥ 100 mmHg. Zudem wurde ein zentraler Venenkatheter (ZVK; Arrow International, Inc., Reading, USA) zur optimalen medikamentösen Therapie angelegt. Erkrankte mit einem GCS Score ≤ 8 und/oder respiratorischen Komplikationen wurden endotracheal intubiert und druckkontrolliert maschinell beatmet (Servo-I, Maquet, Rastatt, Deutschland). Bei beatmeten Patientinnen und Patienten wurde eine

kontinuierliche Analgosedierung mit Midazolam (5–40 mg/h) oder Propofol (200–500 mg/h), kombiniert mit Sufentanil (35–100 µg/h), durchgeführt.

2.4.9.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie umfasste die Anlage externer Ventrikeldrainagen, eine Kraniotomie und eine Evakuierung der intrazerebralen Blutung, eine alleinige dekompressive Hemikraniektomie oder eine dekompressive Hemikraniektomie mit Evakuierung der intrazerebralen Blutung.

Die Indikation für eine konservative oder chirurgische Behandlung wurde von einer Fachärztin bzw. einem Facharzt für Neurochirurgie in Zusammenschau der klinischen (z. B. Bewusstseinsstörung oder Vorliegen eines neurologischen Defizits) und/oder radiologischen (z. B. Expansion der intrazerebralen Blutung oder Verschiebung der Mittellinie) Befunde der Patientinnen und Patienten gestellt.

2.4.10 Intrahospitales Outcome

Das intrahospitale Outcome wurde mit der mRS erhoben (van Swieten et al., 1988). Sie dient der Ermittlung der funktionellen Fähigkeiten und der funktionellen Selbstständigkeit nach erlittenem Schlaganfall. Sie wurde bei Entlassung/Versterben durch die ärztliche Untersuchung ermittelt. Die mRS ist wie folgt definiert:

- 0 keine Symptome
- 1 keine relevante Beeinträchtigung (Alltagsaktivitäten können autark verrichtet werden.)
- 2 leichte Beeinträchtigung (kann sich selbst versorgen, ist im Alltag aber eingeschränkt)
- 3 mittelschwere Beeinträchtigung (benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen)
- 4 höhergradige Beeinträchtigung (benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht allein gehen)
- 5 schwere Beeinträchtigung (bettlägerig, benötigt ständig pflegerische Hilfe)
- 6 Tod

Die Patientinnen und Patienten wurden im Hinblick auf die Fragestellung der Studie in *nicht verstorben* (mRS: 0–5) und *verstorben* (mRS: 6) dichotomisiert. Des Weiteren wurde das Outcome der Patientinnen und Patienten hinsichtlich eines *günstigen* (mRS: 0–3) sowie eines *ungünstigen* Outcomes (mRS: 4–6) untersucht.

2.4.11 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Krankenhausverweildauer in Tagen wurde den Entlassungsbriefen entnommen.

2.5 Statistische Auswertung

Für die deskriptive Statistik wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Normalverteilte Parameter werden als arithmetischer Mittelwert \pm *Standardabweichung* (SD) und nichtnormalverteilte Parameter als Median und *Interquartilsabstände* (IQR) dargestellt. Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die gesamte Studienpopulation in zwei Gruppen unterteilt: Überlebende und Nichtüberlebende. Univariate Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen wurden anhand des Chi-Quadrat- sowie des Student's-t-Tests ermittelt. Die univariate Analyse wurde mit der Software *Prism* (Version 5; Graph Pad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) durchgeführt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Im Anschluss wurden anhand einer logistischen Regressionsanalyse der Mortalität (abhängige Variable) alle Parameter einander gegenübergestellt, die in der univariaten Analyse das Signifikanzniveau erreichten. Um den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf die Zielvariable zu berechnen, wurde das *Cox-Regression-Hazard-Modell* gewählt. Die Berechnung erfolgte mithilfe der Software *SPSS* (Version 15.0; SPSS Inc., Chicago, USA). Weiterführend wurde ein Cut-off-Wert für die CRP/Albumin-Ratio in Bezug auf die erhöhte intrahospitale Mortalität berechnet. Um einen Schwellenwert zu bestimmen, an dem die Unterscheidung der beiden analysierten Gruppen (nicht verstorben vs. verstorben) mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit gelingen wird, wurden der *Youden-Index* sowie die Fläche unter der Kurve in einer Analyse der *Receiver-Operating Curve* (ROC) mit Hilfe von R-Statistik-Software kalkuliert (Version 3.4.1, RCore Team 2017, Dormagen, Deutschland). Zudem wurde eine weitere ROC-Analyse des ICH Score allein vergleichend mit dem ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score für alle inkludierten Patientinnen und Patienten durchgeführt, um abzuschätzen zu können, inwieweit sich die Prognosegenauigkeit des ICH Score durch Hinzufügen der CRP/Albumin-Ratio verändert (IBM SPSS Statistics 29.0.2.0).

Anschließend wurden zwei Untergruppen – Patientinnen und Patienten mit einem GCS ≤ 8 und Betroffene mit einer intraventrikulären Blutung – ebenfalls mit einer ROC-Analyse des ICH Score vs. ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score ausgewertet. Des Weiteren wurden alle Gruppen einer *Overall-Model-Quality-Analyse* unterzogen, um die Vorhersagequalität der Berechnungen besser bewerten zu können. Um sich als gutes Modell zu qualifizieren, muss ein Wert $> 0,5$ bestehen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Von Februar 2008 bis Dezember 2017 wurden 759 Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung unterschiedlicher Genese auf der neurochirurgischen Intensivstation behandelt. Von diesen konnten 379 Fälle mit spontaner intrazerebraler Blutung eingeschlossen werden, davon waren 170 Frauen (44,9 %). Patientinnen und Patienten mit einer intrazerebralen Blutung auf Grund von Trauma, Gefäßmalformationen, zerebralen Neoplasien und/oder unter akutem/chronischem Leberversagen wurden ausgeschlossen (s. Abbildung 6). Das Durchschnittsalter betrug $68,2 \pm 13,3$ Jahre (Range: 18–93 Jahre). Der mediane GCS bei Aufnahme lag bei 8 (IQR: 3–12). Die mediane Krankenhausverweildauer betrug 16 Tage (IQR: 4–27). Die erhobenen primären und sekundären Zielparameter werden im Folgenden detailliert dargestellt.

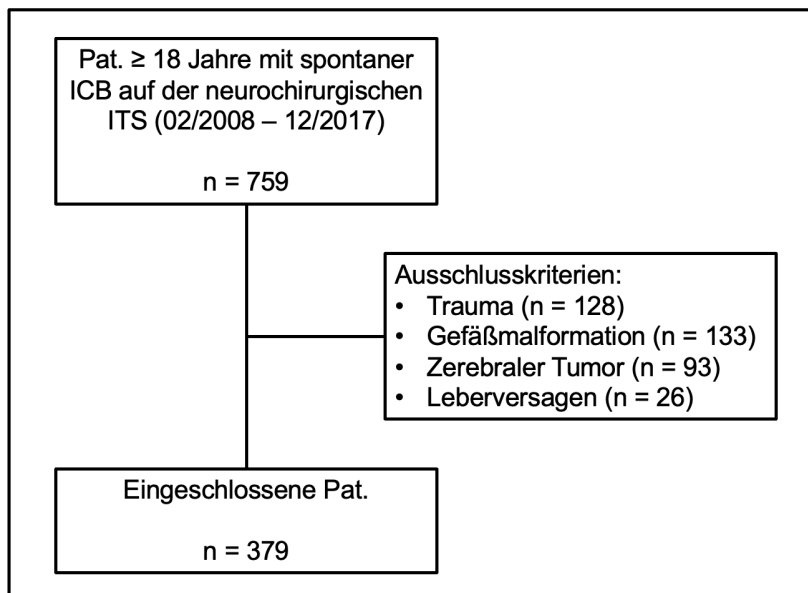


Abbildung 6: Flussdiagramm für Ein- und Ausschlusskriterien. Pat. – Patientinnen/Patienten, ICB – intrazerebrale Blutung, ITS – Intensivstation.

3.2 Vorerkrankungen

Die chronische arterielle Hypertonie war die häufigste Komorbidität ($n = 229$, 60,4 %), s. Tabelle 4). Weiterhin lagen in 73 Fällen (19,3 %) Herzrhythmusstörungen sowie in 61 Fällen (16,1 %) ein Diabetes mellitus vor.

Komorbiditäten	
chronische arterielle Hypertonie, n (%)	229 (60,4)
COPD, n (%)	16 (4,2)
Herzrhythmusstörungen, n (%)	73 (19,3)
KHK, n (%)	48 (12,7)
Herzinsuffizienz, n (%)	23 (6,1)
kardiologische/kardiochirurgische Intervention anamnestisch, n (%)	42 (11,1)
chronische Niereninsuffizienz, n (%)	22 (5,8)
Diabetes mellitus, n (%)	61 (16,1)
ischämischer Schlaganfall anamnestisch, n (%)	52 (13,7)
ICB anamnestisch (%)	17 (4,5)
maligner Tumor anamnestisch (%)	30 (7,9)

Tabelle 4: Vorerkrankungen bei Aufnahme (eigen- oder fremdanamnestisch erhoben); COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ICB – intrazerebrale Blutung, KHK – koronare Herzerkrankung. Studienpopulation n = 379.

3.3 Vormedikation

Die häufigste Vormedikation bestand in einer antihypertensiven Therapie, bei 46,4 % aller Patientinnen und Patienten (s. Tabelle 5). Keine bzw. eine nicht bekannte Vormedikation wurde in 46,2 % der Fälle eruiert. Zum Zeitpunkt der Aufnahme nahmen 37,5 % aller Erkrankten ein gerinnungshemmendes Medikament ein (Thrombozytenaggregationshemmer und/oder Antikoagulanzen).

Vormedikation	
keine / nicht bekannte Medikation, n (%)	175 (46,2)
Antihypertensiva, n (%)	176 (46,4)
Antiobstruktiva, n (%)	5 (1,3)
Antidiabetika, n (%)	39 (10,3)
Thrombozytenaggregationshemmer, n (%)	53 (14,0)
neue orale Antikoagulanzen, n (%)	13 (3,4)
Vitamin-K-Antagonisten, n (%)	76 (20,1)

Tabelle 5: Vormedikation bei Aufnahme. Studienpopulation n = 379.

3.4 Intensivmedizinische Parameter

Zur Aufrechterhaltung der kardiopulmonalen Zielparameter (s. Kapitel 2.4.8.2) benötigte das Gesamtkollektiv innerhalb der ersten 24 Stunden eine durchschnittliche Noradrenalin-dosis von $0,03 \pm 0,04 \mu\text{g/kg/min}$ sowie eine durchschnittliche inspiratorische Sauerstofffraktion von $34,8 \pm 13,4 \%$ (s. Tabelle 6). Eine endotracheale Intubation innerhalb der ersten 24 Stunden war bei 226 Personen (59,6 %) notwendig. Die mediane Körpertemperatur bei Aufnahme betrug $36,3 \text{ }^\circ\text{C}$ (IQR: 35,5–36,9 $^\circ\text{C}$).

Intensivmedizinische Parameter	
APACHE II, Median (IQR) **	14 (11–19)
Noradrenalin-dosis, $\mu\text{g/kg/min}$, Mittelwert (\pm SD) **	0,03 (0,04)
systolischer Blutdruck, mmHg, Median (IQR) **	138 (129–146)
Herzfrequenz pro Minute, Median (IQR) **	75 (64–87)
Inspirator. Sauerstofffraktion, %, Mittelwert (\pm SD) **	34,8 (13,4)
intubierte Patient/-innen (%) **	226 (59,6)
PEEP-Level, cmH_2O , Median (IQR) **	7 (6–9)
paO ₂ , mmHg, Median (IQR) **	109 (98–123)
Körpertemperatur, $^\circ\text{C}$, Median (IQR) *	36,3 (35,5–36,9)

Tabelle 6: Intensivmedizinische Parameter APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score, PEEP – positiver endexpiratorischer Druck, paO₂ – arterieller Sauerstoffpartialdruck, SD – Standardabweichung, IQR – Interquartilsabstand. *bei Aufnahme, ** während der ersten 24 Stunden. Studienpopulation n = 379.

3.5 Bildgebung

In der cCT wiesen 51,2 % aller Patientinnen und Patienten eine tief liegende supratentorielle Blutungslokalisation bzw. 34 % eine lobäre supratentorielle und 14,8 % eine infratentorielle Blutung auf (s. Tabelle 7). Das durchschnittliche Blutungsvolumen betrug $51,8 \pm 42,3 \text{ cm}^3$. Eine intraventrikuläre Blutung lag bei 269 Patientinnen und Patienten (71 %) vor. Der Median des Graeb-Scores betrug 3 Punkte (IQR: 0–6 Punkte); einen Hydrozephalus wiesen 162 Patientinnen und Patienten (42,7 %) auf.

Radiologische Daten	
Lokalisation	
supratentoriell, lobär, n (%)	129 (34)
supratentoriell, tief, n (%)	194 (51,2)
infratentoriell, n (%)	56 (14,8)
Hämatomvolumen, cm^3 , Mittelwert (\pm SD)	51,8 (42,3)

Intraventrikuläre Blutung, n (%)	269 (71)
Graeb-Score, Median (IQR)	3 (0–6)
Hydrozephalus, n (%)	162 (42,7)

Tabelle 7: Auswertung der initialen cCT. SD – Standardabweichung, IQR – Interquartilsabstand. Studienpopulation n = 379.

3.6 Serum-Biomarker

Nachfolgend werden die erhobenen Serum-Biomarker-Werte bei Aufnahme dargestellt (s. Tabelle 8). In Bezug auf die primäre Fragestellung dieser Dissertation zeigte sich ein durchschnittlicher initialer Serumspiegel des CRP von $22,1 \pm 38,9$ mg/l und des Albumins von $38,1 \pm 5,6$ g/l mit einer sich hieraus ergebenden durchschnittlichen CRP/Albumin-Ratio von $0,63 \pm 1,1$.

Serum-Biomarker	
Leukozyten, giga/l	11 (4,6)
Hämoglobin, g/dl	13,1 (2,1)
Hämatokrit, %	38,5 (5,6)
Cholinesterase, U/l	7805 (2264)
Blutglukose, mg/dl	163,6 (59,2)
Serum-Laktat, mmol/l	1,7 (1,5)
Troponin I, µg/dl	0,3 (2,6)
Cortisol, µg/dl	27,2 (18,9)
CRP, mg/l	22,1 (38,9)
Albumin, g/l	38,1 (5,6)
CRP/Albumin-Ratio	0,63 (1,1)

Tabelle 8: Serum-Biomarker bei Aufnahme, Mittelwerte \pm Standardabweichung. CRP – C-reaktives Protein. Studienpopulation n = 379.

3.7 Therapie

Es wurden 163 Patientinnen und Patienten (43 %) konservativ behandelt. Eine operative Versorgung erfolgte in 216 Fällen (57 %). Hiervon erhielten 83 (38,4 %) eine EVD. Bei 65 (30,1 %) wurde eine Hämatomevakuierung, bei 19 (8,8 %) eine alleinige dekompresive Hemikraniektomie und in 49 Fällen (22,7 %) eine dekompresive Hemikraniektomie mit Hämatomevakuierung durchgeführt.

3.8 Klinisches Outcome

Während des stationären Aufenthaltes verstarben insgesamt 118 Patientinnen und Patienten (31,1 %), davon 45 Frauen (38,1 %) und 73 Männer (61,9 %). Im Median zeigte sich ein mRS von 5 (IQR 4–6). Ein ungünstiges Outcome (mRS 4–6) lag bei 305 Patientinnen und Patienten (80,5 %) vor (s. Tabelle 9).

mRS	
0, n (%)	0 (0)
1, n (%)	21 (5,5)
2, n (%)	27 (7,1)
3, n (%)	26 (6,9)
4, n (%)	77 (20,3)
5, n (%)	110 (29,0)
6, n (%)	118 (31,1)

Tabelle 9: Modified Rankin-Scale (mRS) bei Entlassung/Versterben. Studienpopulation n = 379.

3.9 Univariate Analyse

3.9.1 Demografische Daten und intrahospitale Mortalität

In der univariaten Analyse zeigten sich in der Gruppe der Verstorbenen ein signifikant höheres Alter ($p < 0,0001$) sowie signifikant niedrigere GCS-Werte ($p < 0,0001$, s. Tabelle 10). Zudem wies die Gruppe der Verstorbenen eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer auf ($p < 0,0001$).

Demografische Daten	Überlebende (n = 261)	Verstorbene (n = 118)	p-Wert
Alter, Jahre, Mittelwert (\pm SD) *	66,4 (13,5)	72,4 (11,8)	< 0,0001
Frauen, n (%) *	125 (47,9)	45 (38,1)	0,07
Männer, n (%) *	136 (52,1)	73 (61,9)	
Body-Mass-Index, kg/m ² , Median (IQR) *	26,8 (24,2-29,4)	25,6 (23,9-27,8)	0,14

GCS, Median (IQR) *	10 (6-13)	4 (3-7)	< 0,0001
Krankenhausverweildauer, Median (IQR)	21 (13-32)	3 (1-8)	< 0,0001

Tabelle 10: Vergleich der Baseline-Daten aller Patientinnen und Patienten. GCS – Glasgow Coma Scale, SD – Standardabweichung, IQR – Interquartilsabstand. *bei Aufnahme.

3.9.2 Vorerkrankungen und intrahospitale Mortalität

Verstorbene Patientinnen und Patienten litten weniger häufig an einer arteriellen Hypertonie ($p = 0,01$), jedoch signifikant häufiger an einer chronischen Herzinsuffizienz ($p = 0,0003$; s. Tabelle 11).

Komorbiditäten	Überlebende (n = 261)	Verstorbene (n = 118)	p-Wert
chronische arterielle Hypertonie, n (%) *	169 (64,8)	60 (50,8)	0,01
COPD, n (%) *	10 (3,8)	6 (5,1)	0,57
Herzrhythmusstörungen, n (%) *	46 (17,6)	27 (22,9)	0,23
KHK, n (%) *	30 (11,5)	18 (15,3)	0,31
Herzinsuffizienz, n (%) *	11 (4,2)	12 (10,2)	0,0003
kardiologische/kardiochirurgische Intervention anamnestisch, n (%) *	25 (9,6)	17 (14,4)	0,17
chronische Niereninsuffizienz, n (%) *	13 (6,1)	9 (7,6)	0,31
Diabetes mellitus, n (%) *	43 (16,5)	18 (15,3)	0,76
ischämischer Schlaganfall anamnestisch, n (%) *	39 (14,9)	13 (11)	0,06
ICB anamnestisch, n (%) *	9 (3,5)	8 (6,8)	0,15
maligner Tumor anamnestisch, n (%) *	19 (7,3)	11 (9,3)	0,5

Tabelle 11: Vergleich ausgewählter Vorerkrankungen Überlebender und Verstorbener. COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ICB – intrazerebrale Blutung, KHK – koronare Herzerkrankung. *bei Aufnahme.

3.9.3 Vormedikation und intrahospitale Mortalität

Bei 62,7 % der verstorbenen Patientinnen und Patienten war keine Vormedikation bekannt oder vorhanden (s. Tabelle 12). Der Wert war signifikant höher ($p < 0,0001$) im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden (38,7 %). Umgekehrt verhält es sich bei Patientinnen und Patienten mit einer vorbestehenden antihypertensiven Medikation: Im Vergleich zur Gruppe der Verstorbenen, in der nur 33,1 % mit Antihypertensiva therapiert wurden ($p = 0,0004$), nahmen 52,5 % der Überlebenden bereits vor dem Blutungsereignis Antihypertensiva ein.

Vorbestehende Medikation	Überlebende (n = 261)	Verstorbene (n = 118)	p-Wert
keine / nicht bekannte Medikation, n (%) *	101 (38,7)	74 (62,7)	< 0,0001
Antihypertensiva, n (%) *	137 (52,5)	39 (33,1)	0,0004
Antiobstruktiva, n (%) *	2 (0,8)	3 (2,5)	0,16
Antidiabetika, n (%) *	25 (9,6)	14 (11,9)	0,5
Thrombozytenaggregationshemmer, n (%) *	36 (13,8)	17 (14,4)	0,87
neue orale Antikoagulanzen, n (%) *	6 (2,3)	7 (5,9)	0,07
Vitamin-K-Antagonisten, n (%) *	52 (19,9)	24 (20,3)	0,93

Tabelle 12: Vergleich vorbestehender Medikation Überlebender und Verstorbener. *bei Aufnahme.

3.9.4 Intensivmedizinische Parameter und intrahospitale Mortalität

In Bezug auf die kardiopulmonalen Parameter benötigte die Gruppe der Verstorbenen eine signifikant höhere durchschnittliche Noradrenalin-Dosis ($p = 0,007$) sowie eine signifikant höhere durchschnittliche inspiratorische Sauerstofffraktion ($p = 0,004$). Des Weiteren zeigten sich in der Gruppe der Verstorbenen eine signifikant häufigere Notwendigkeit zur endotrachealen Intubation sowie eine niedrigere Körpertemperatur bei Aufnahme (s. Tabelle 13).

Kardiopulmonale Parameter	Überlebende (n = 261)	Verstorbene (n = 118)	p-Wert
Noradrenalinosis, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Mittelwert (\pm SD) **	0,02 (0,04)	0,03 (0,02)	0,007
Systolischer Blutdruck, mmHg, Median (IQR) **	139 (131–146)	136 (126–146)	0,13
Herzfrequenz pro Minute, Median (IQR) **	75 (66–88,5)	74 (60,8–85)	0,07
Inspiratorische Sauerstofffraktion, %, Mittelwert (\pm SD) **	33,6 (13,7)	37,4 (12,3)	0,004
Endotracheale Intubation (%) ***	138 (52,9)	88 (74,6)	< 0,0001
PEEP-Level, cmH_2O , Median (IQR) **	7 (6–9)	8 (6–10)	0,7
Arterieller Sauerstoffpartialdruck, mmHg, Median (IQR)**	108 (98–123)	109 (99–125)	0,31

Körpertemperatur, °C, Median (IQR) *	36,4 (35,8–37)	35,9 (35,1–36,5)	< 0,0001
APACHE II, Median (IQR)*	13 (10–15)	20 (18–22,3)	< 0,0001

Tabelle 13: Vergleich kardiopulmonaler Parameter Überlebender und Verstorbener. SD – Standardabweichung, IQR – Interquartilsabstand, PEEP – positiv endexpiratorischer Druck; APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. *bei Aufnahme, ** während der ersten 24 Stunden, *** während des stationären Verlaufs.

3.9.5 Bildgebung und intrahospitale Mortalität

In der Gruppe der Verstorbenen wurde ein signifikant höheres durchschnittliches Hämatomvolumen ($72,9 \pm 49,9 \text{ cm}^3$) im Vergleich zu den Überlebenden ($42,3 \pm 34,5 \text{ cm}^3$) ermittelt ($p < 0,0001$, s. Tabelle 14). In der Gruppe der Überlebenden traten signifikant mehr infratentoriell gelegene Blutungen auf (18 % vs. 7,6 %, $p = 0,008$). Weiterhin wies die Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger eine intraventrikuläre Blutung im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden auf (83,9 % vs. 65,1 %, $p = 0,0002$). Der Graeb-Score und das Vorliegen eines Hydrozephalus zeigten gleichfalls signifikant höhere Werte in der Gruppe der Verstorbenen.

Bildgebung	Überlebende (n = 261)	Verstorbene (n = 118)	p-Wert
Hämatomvolumen, cm^3 , Mittelwert (\pm SD) *	42,3 (34,5)	72,9 (49,9)	< 0,0001
Lokalisation			
supratentoriell, lobär, n (%) *	84 (32,2)	45 (38,1)	0,26
supratentoriell, tief, n (%) *	130 (49,8)	64 (51,7)	0,43
infratentoriell, n (%) *	47 (18)	9 (7,6)	0,008
Intraventrikuläre Blutung, n (%) *	170 (65,1)	99 (83,9)	0,0002
Graeb-Score, Median (IQR) *	2 (0–5)	5 (2–8,3)	< 0,0001
Hydrozephalus, n (%) *	96 (36,8)	66 (55,9)	0,0005

Tabelle 14: Vergleich bildgebender Daten Überlebender und Verstorbener. IQR – Interquartilsabstand. *bei Aufnahme.

3.9.6 Serum-Biomarker und intrahospitale Mortalität

Bei der Auswertung der Serum-Biomarker, bezogen auf die intrahospitale Mortalität, zeigte sich, dass in der Gruppe der Verstorbenen initial ein signifikant erhöhter Blutglukose-Wert ($p = 0,003$) sowie eine signifikant erhöhte CRP/Albumin-Ratio ($p = 0,01$) vorlagen (s. Tabelle 15). Weiterhin zeigten sich eine signifikant erniedrigte Serum-Cholinesterase ($p = 0,0003$) sowie ein signifikant erniedrigter Albumin-Wert ($p = 0,0002$) bei den Verstorbenen.

Serum-Biomarker	Überlebende (n = 261)	Verstorbene (n = 118)	p-Wert
Leukozyten, giga/l, Mittelwert (± SD) *	10,7 (4,2)	11,7 (5,2)	0,26
Hämoglobin, g/dl, Mittelwert (± SD) *	13,2 (2)	12,9 (2,2)	0,18
Hämatokrit, %, Mittelwert (± SD) *	38,8 (5,4)	38 (6,2)	0,24
Cholinesterase, U/l, Mittelwert (± SD) *	8104 (2223)	7143 (2222)	0,0003
Blutglukose, mg/dl, Mittelwert (± SD) *	157,9 (54,8)	176,3 (66,6)	0,003
Serum-Laktat, mmol/l, Mittelwert (± SD) *	1,6 (1,3)	2 (1,7)	0,13
Troponin I, µg/dl, Mittelwert (± SD) *	0,1 (0,5)	0,6 (4,1)	0,48
Cortisol, µg/dl, Mittelwert (± SD) *	26,7 (19)	28,5 (18,8)	0,41
CRP, mg/l, Mittelwert (± SD) *	18 (34,5)	31,4 (46,2)	0,02
Albumin, g/l, Mittelwert (± SD) *	38,9 (5)	36,2 (6,3)	0,0002
CRP/Albumin-Ratio, Mittelwert (± SD) *	0,4 (0,9)	0,9 (1,5)	0,01

Tabelle 15: Vergleich Serum-Biomarker Überlebender und Verstorbener. CRP – C-reaktives Protein, SD – Standardabweichung. *bei Aufnahme.

3.9.7 Therapie und intrahospitale Mortalität

Bezüglich der verschiedenen Therapiemethoden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen (s. Tabelle 16).

Therapie	Überlebende (n = 261)	Verstorbene (n = 118)	p-Wert
konservative Therapie, n (%)	106 (40,6)	57 (48,3)	0,16
operative Therapie, n (%)	155 (59,4)	61 (51,7)	0,16
EVD-Anlage, n (%)	57 (36,8)	26 (42,6)	0,43
Hämatomevakuierung, n (%)	48 (31)	17 (27,9)	0,66
dekompressive Kraniektomie, n (%)	13 (8,4)	6 (9,8)	0,74
dekompressive Kraniektomie und Hämatomevakuierung, n (%)	37 (23,9)	12 (19,7)	0,51

Tabelle 16: Vergleich der Therapie bei Überlebenden und Verstorbenen während des stationären Aufenthaltes. EVD – externe Ventrikeldrainage, ICB – intrazerebrale Blutung.

3.10 Multivariate Analyse

In der binären logistischen Regressionsanalyse konnten ein höheres Alter, ein niedrigerer GCS Score, ein höherer APACHE II Score, eine chronische Herzinsuffizienz und unbekannt oder nicht vorhandene Prämedikation als unabhängige Prognoseparameter identifiziert werden. Darüber hinaus zeigte sich eine erhöhte CRP/Albumin-Ratio als

neuer unabhängiger Prädiktor für die intrahospitale Mortalität nach intrazerebraler Blutung (s. Tabelle 17).

Unabhängige Prädiktoren	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert
Alter	1,06	1,031–1,096	< 0,0001
GCS	0,83	0,752–0,918	< 0,0001
APACHE II	1,33	1,223–1,454	< 0,0001
Herzinsuffizienz	4,05	1,254–13,06	0,019
keine Prämedikation	2,34	1,034–5,29	0,041
CRP/Albumin-Ratio	1,66	1,193–2,317	0,003

Tabelle 17: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Analyse. APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CRP – C-reaktives Protein, GCS – Glasgow Coma Scale, KI – Konfidenzintervall.

3.10.1 Cox-Regression-Hazard-Modell

Anhand des Cox-Regressions-Hazard-Modells wurde ermittelt, dass ein Anstieg der initialen CRP/Albumin-Ratio um 1 mit einem um 15,3 % erhöhten Risiko verbunden war, intrahospital zu versterben (s. Tabelle 18).

Parameter	Überlebende (n = 261)	Verstorbene (n = 118)	Hazard-Ratio	95%-KI	p-Wert
Alter, Jahre, MW (±SD)	66,4 (13,5)	72,4 (11,8)	1,035	1,014–1,055	0,01
GCS, Median (IQR)	10 (6-13)	4 (3-7)	0,827	0,767–0,892	< 0,0001
CRP/Albumin-Ratio, MW (±SD)	0,4 (0,9)	0,9 (1,5)	1,153	1,005–1,322	0,042
ICB-Volumen, cm ³ , MW (±SD)	42,3 (34,5)	72,9 (49,9)	1,008	1,005–1,012	< 0,0001
IVH, n (%)	170 (65,1)	99 (83,9)	1,261	0,757–2,101	0,37

Tabelle 18: Cox-Regression-Hazard-Modell ausgewählter Parameter bzgl. der intrahospitalen Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung. KI – Konfidenzintervall, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, GCS – Glasgow Coma Scale, IQR – Interquartilsabstand, CRP – C-reaktives Protein, ICB – intrazerebrale Blutung, IVH – Intraventricular Hemorrhage / intraventriculäre Blutung.

3.11 Definition von Grenzwerten der CRP/Albumin-Ratio

Im Rahmen einer ROC-Analyse wurden eine signifikante Assoziation einer erhöhten intrahospitalen Mortalität und eine CRP/Albumin-Ratio $> 1,22$ identifiziert (Youden-Index: 0,19, Sensitivität: 28,8; Spezifität: 89,9; $p = 0,007$; s. Abbildung 7).

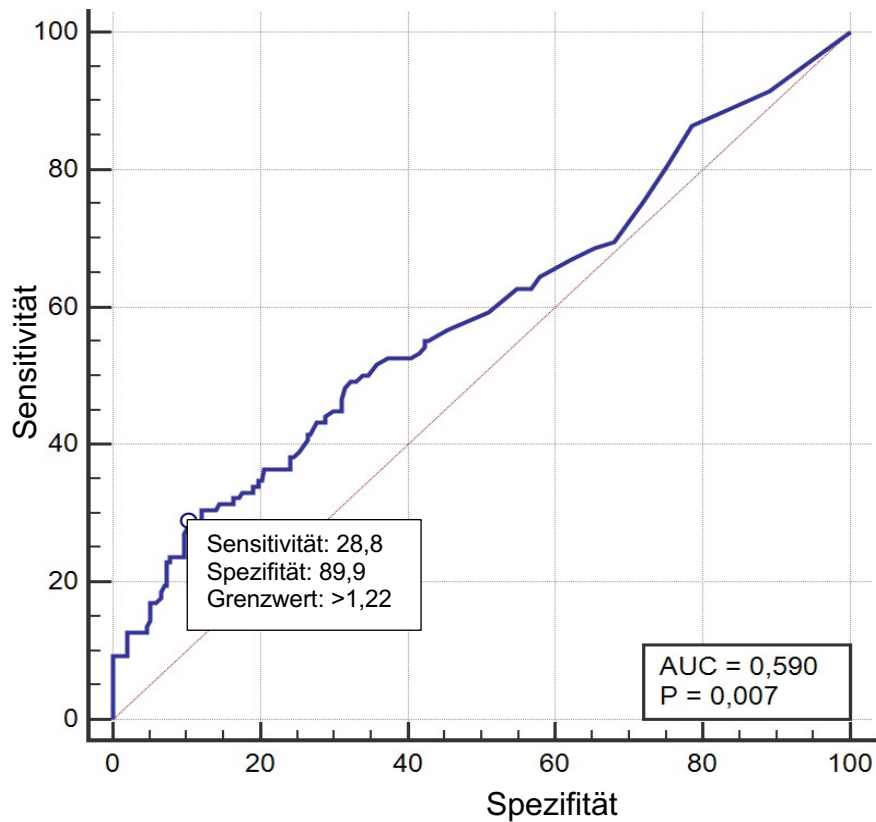


Abbildung 7: ROC-Analyse für die CRP/Albumin-Ratio. AUC – Area under the Curve

3.12 Vergleich: ICH Score vs. ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score

Bereits in der ROC-Analyse des ICH Score allein verglichen mit dem ICH Score in Kombination mit der CRP/Albumin-Ratio wurde eine verbesserte Vorhersagegenauigkeit für das gesamte Studienkollektiv ermittelt (s. Tabelle 19). Für die Untergruppen der Patientinnen und Patienten mit einem initialen GCS ≤ 8 oder intraventrikulären Blutungsanteilen zeigte sich eine noch präzisere Vorhersagegenauigkeit in den ROC-Analysen.

	AUC	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
Studienkollektiv (n = 379)				
ICH Score	0,761	0,881	0,479	0,402
ICH Score + CRP/Alb-Ratio	0,776	0,907	0,498	0,409
GCS ≤ 8 (n = 169)				
ICH Score	0,672	0,588	0,309	0,279
ICH Score + CRP/Alb-Ratio	0,719	0,706	0,322	0,384
IVH (n = 269)				
ICH Score	0,747	0,596	0,235	0,361
ICH Score + CRP/Alb-Ratio	0,774	0,687	0,271	0,416

Tabelle 19: ROC-Analyse des ICH Score verglichen mit dem ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score aller Patientinnen und Patienten sowie deren Untergruppen mit einem GCS ≤ 8 oder einer IVH. AUC – Area under the Curve, ICH – Intracerebral Hemorrhage / intrazerebrale Blutung, CRP – C-reaktives Protein, Alb – Albumin, GCS – Glasgow Coma Scale, IVH – Intraventricular Hemorrhage / intraventrikuläre Blutung.

3.12.1 ROC-Analyse des ICH Score im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score aller Patientinnen und Patienten

Die ROC-Analyse des ICH Score in Kombination mit der CRP/Albumin-Ratio aller Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung ergab eine höhere *Area under the Curve* (AUC) (0,776, Cut-off: ≥ 3 , Sensitivität: 0,907, Spezifität: 0,498, Youden-Index: 0,409) als der ICH Score allein (AUC: 0,761, Cut-off: ≥ 3 , Sensitivität: 0,881, Spezifität: 0,479, Youden-Index: 0,402), bei allgemein guter Modellqualität (0,73 vs. 0,71; s. Abbildung 8).

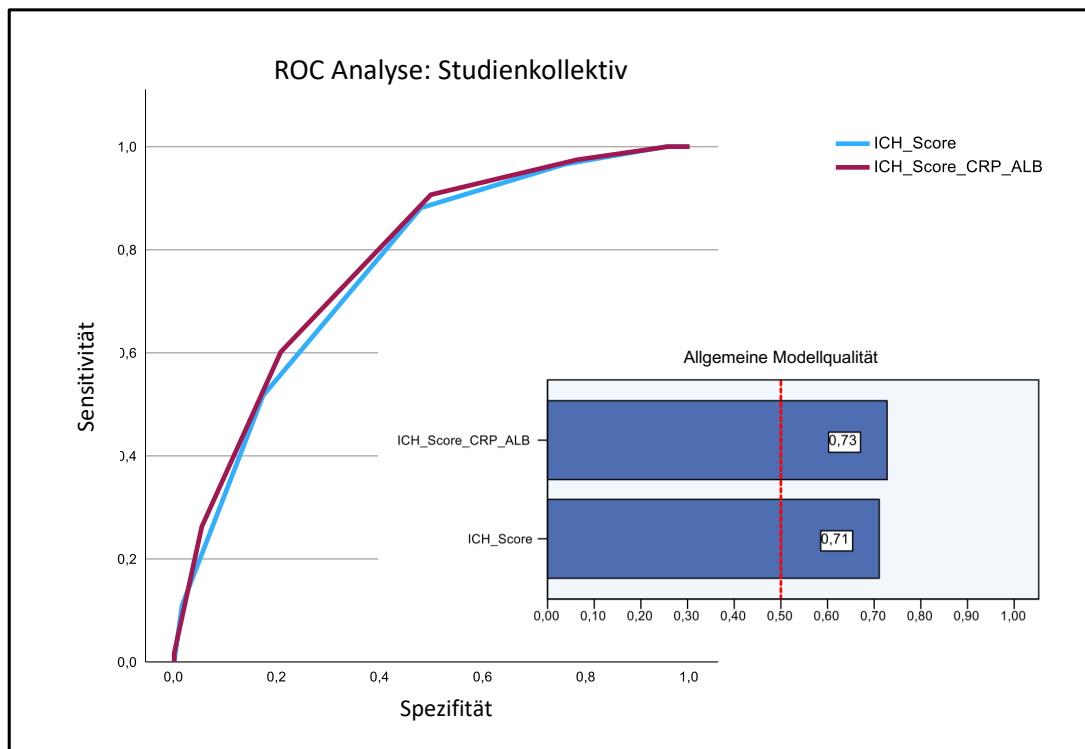


Abbildung 8: ROC-Analyse und Modellqualität des ICH Score allein im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score aller Patientinnen und Patienten. ROC – Receiver Operating Curve, ICH – Intracerebral Hemorrhage, CRP – C-reaktives Protein, ALB – Albumin.

3.12.2 ROC-Analyse des ICH Score im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score von Patientinnen und Patienten mit initialem GCS ≤ 8

Für Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung und einem initialen GCS ≤ 8 (n = 169) ergab sich eine verbesserte Vorhersage der intrahospitalen Mortalität für den ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score (AUC: 0,719, Cut-off: ≥ 3 , Sensitivität: 0,706, Spezifität: 0,322, Youden-Index: 0,384), verglichen mit dem ICH Score allein (AUC: 0,672, Cut-off: ≥ 3 , Sensitivität: 0,588, Spezifität: 0,309, Youden-Index: 0,279), bei ebenfalls allgemein guter Modellqualität (0,61 vs. 0,55; s. Abbildung 9).

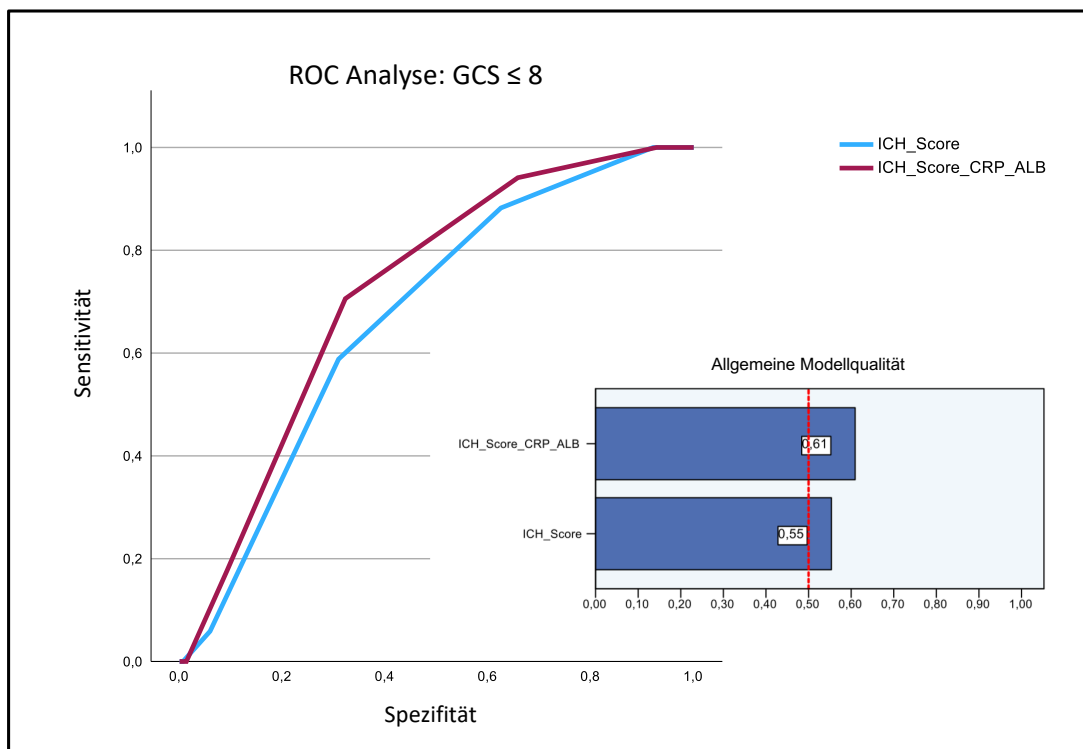


Abbildung 9: ROC-Analyse und Modellqualität des ICH Score allein im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score der Patientinnen und Patienten mit initialem GCS ≤ 8 . ROC – Receiver Operating Curve, GCS – Glasgow Coma Scale, ICH – Intracerebral Hemorrhage, CRP – C-reaktives Protein, ALB – Albumin.

3.12.3 ROC-Analyse des ICH Score im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score bei Vorliegen einer intraventrikulären Blutung

Für Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler und begleitender intraventrikulärer Blutung (n = 269) zeigte der ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score ebenfalls verbesserte prognostische Merkmale bzgl. der intrahospitalen Mortalität (AUC: 0,774, Cut-off: ≥ 4 , Sensitivität: 0,687, Spezifität: 0,271, Youden-Index: 0,416), verglichen mit dem ICH Score allein (AUC: 0,747, Cut-off: ≥ 4 , Sensitivität: 0,596, Spezifität: 0,235, Youden-Index: 0,361), bei wiederholt guter Modellqualität (0,72 vs. 0,69; s. Abbildung 10).

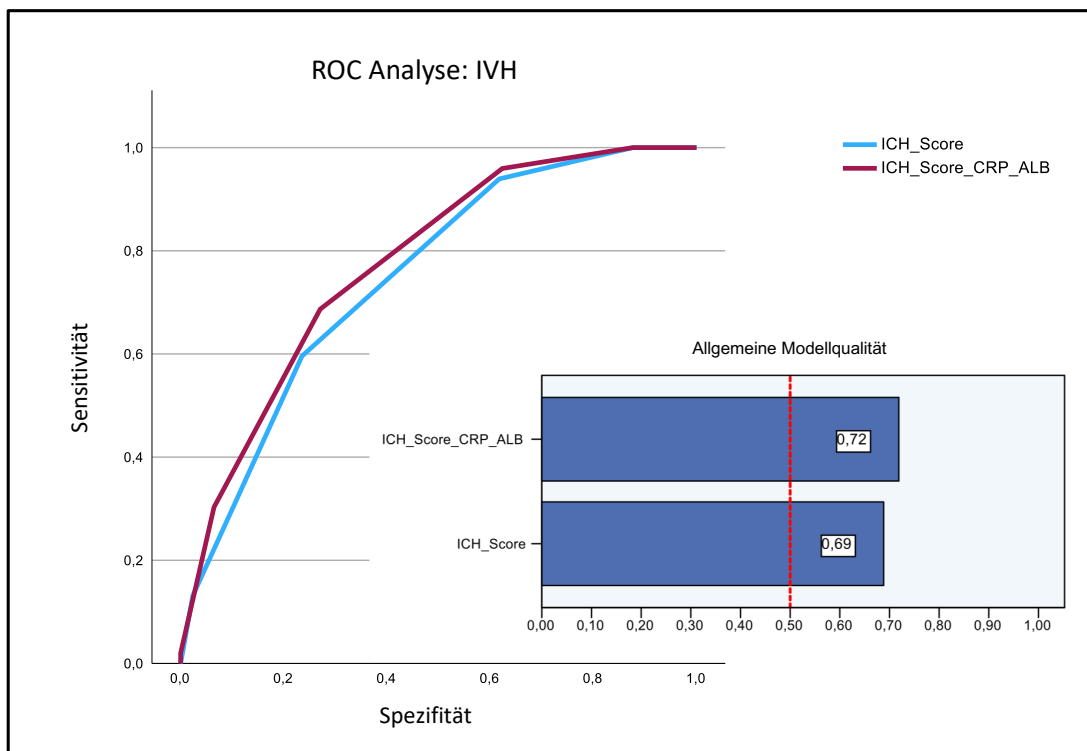


Abbildung 10: ROC-Analyse und Modellqualität des ICH Score allein im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score der Patientinnen und Patienten mit intraventrikulärer Blutung. ROC – Receiver Operating Curve, ICH – Intracerebral Hemorrhage, IVH – Intraventricular Hemorrhage, CRP – C-reaktives Protein, ALB – Albumin.

4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde erstmals die CRP/Albumin-Ratio als unabhängiger Prädiktor der intrahospitalen Mortalität bei spontaner intrazerebraler Blutung identifiziert. In Analogie zu früheren Untersuchungen erwiesen sich ein fortgeschrittenes Alter, ein niedrigerer GCS Score, ein höherer APACHE II Score und ein größeres Hämatomvolumen als unabhängige Vorhersagefaktoren für die intrahospitale Sterblichkeit bei spontanen intrazerebralen Blutungen (Ahn et al., 2004; Hemphill et al., 2001; Park et al., 2018; Poon et al., 2014; Stein et al., 2010). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen darüber hinaus eine signifikant erhöhte intrahospitale Mortalität bei Erkrankten mit einer initialen CRP/Albumin-Ratio $> 1,22$. Zudem wurde nach Modifizierung des ICH Score (Hemphill et al., 2001) durch Ergänzen der CRP/Albumin-Ratio eine verbesserte Prognoseabschätzung hinsichtlich der intrahospitalen Mortalität nach intrazerebraler Blutung erzielt.

Die CRP/Albumin-Ratio könnte daher bei der Entscheidungsfindung über die Fortführung oder Limitierung weiterer therapeutischer Maßnahmen hilfreich sein. Durch die regelmäßige Implementierung dieses Serum-Biomarkers, insbesondere in Kombination mit bereits bekannten Prognoseparametern, könnten die intensivmedizinische Therapie und Prognoseabschätzung von Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung optimiert werden.

4.1 Intrahospitale Mortalität

Die Gesamtmortalität in der vorliegenden Studie betrug 31,1 %, was vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien ist (Feigin et al., 2009; van Asch et al., 2010; Zahuranec et al., 2014). Des Weiteren korrelieren die Ergebnisse bzgl. der demografischen Parameter mit den Daten entsprechender vorheriger Studien (Jolink et al., 2015; Stein et al., 2012; van Asch et al., 2010). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden. Diese Ergebnisse bestätigen Daten aus vergleichbaren Analysen, wenngleich das männliche Geschlecht in einigen Studien als nicht beeinflussbarer Risikofaktor für das Erleiden einer intrazerebralen Blutung sowie ein schlechteres Outcome gilt (Ariesen M.J. et al., 2003; Hemphill et al., 2001; Marini et al., 2017; van Asch et al., 2010).

In der multivariaten Regressionsanalyse stellten sich neben der erstmalig ermittelten CRP/Albumin-Ratio $> 1,22$ ein höheres Alter, ein niedrigerer GCS Score, ein höherer APACHE II Score, eine chronische Herzinsuffizienz und unbekannte oder fehlende Prämedikation als unabhängige Prognoseparameter für ein intrahospitaler Versterben nach

intrazerebraler Blutung heraus. Ein höheres Alter sowie ein niedriger GCS Score als unabhängige Prädiktoren für ein intrahospitales Versterben sind bereits hinreichend bekannt (Hemphill et al., 2001; Stein et al., 2012). Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels zeigen Patientinnen und Patienten bei Aufnahme ein zunehmend fortgeschrittenes Alter, einhergehend mit multiplen Medikamenteneinnahmen (u. a. gerinnungshemmende Medikation) und Multimorbidität, was somit zu einem erhöhten Risiko führen kann, eine spontane intrazerebrale Blutung zu erleiden. Ein niedriger GCS Score ist Zeichen einer ausgeprägten Bewusstseinsstörung und bereits seit langem als Prädiktor für ein schlechtes Outcome bei Patientinnen und Patienten nach intrazerebraler Blutung bekannt (Broderick et al., 1993; Franke et al., 1992).

Die signifikant kürzere Krankenhausverweildauer der Verstorbenen lässt sich mit den bereits genannten Faktoren – z. B. einem höheren Alter, einem niedrigeren GCS, einem größeren Hämatomvolumen sowie bestehenden Komorbiditäten – und der damit einhergehenden erhöhten Sterblichkeit erklären. Zudem lagen bei 72 % der Verstorbenen Patientenverfügungen vor, sodass eine frühzeitige Therapielimitierung auf Grund des mutmaßlichen Willens der Patientinnen und Patienten mit konsekutivem Versterben zu einer kürzeren Liegedauer beiträgt.

Neben der intrahospitalen Mortalität wurde ebenfalls das funktionelle Outcome bei Entlassung anhand der mRS ermittelt. Es zeigte sich, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten (80,5 %) hohe Werte auf der mRS (4–6) erreichte und somit entweder während des Krankenhausaufenthaltes verstarb oder mit schweren funktionellen Beeinträchtigungen verlegt bzw. entlassen wurde. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Studien, die die intrazerebrale Blutung als häufige Ursache für schwere Behinderungen im Erwachsenenalter und für Todesfälle identifizierten (Lozano et al., 2012; Murray et al., 2012; van Asch et al., 2010). Obgleich die Morbidität nach spontaner intrazerebraler Blutung kein primärer Studienendpunkt dieser Arbeit war, zeigen die genannten Ergebnisse, wie essenziell prognostische Mittel und Therapiemöglichkeiten für diese existenziell bedrohliche Erkrankung sind.

4.1.1 Komorbiditäten und Vormedikation

In Bezug auf die analysierten Komorbiditäten stellte sich die chronische arterielle Hypertonie als häufigste Vorerkrankung (ca. 60 %) heraus, gefolgt von Herzrhythmusstörungen (ca. 19 %) und Diabetes mellitus (ca. 16 %). Ähnliche Daten wurden bereits in anderen Studien erhoben (Inoue et al., 2017; Sacco et al., 2016; Q. Wang et al., 2020). In

den univariaten Analysen wurde ebenfalls deutlich, dass annähernd die Hälfte der Patientinnen und Patienten bei Auftreten der spontanen intrazerebralen Blutung antihypertensive Medikamente einnahm. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse von Studien, die eine vorbestehende arterielle Hypertonie zu einem der wichtigsten Risikofaktoren zählen (Ariesen M. J. et al., 2003; Lovelock et al., 2007). Erhöhte Blutdruckwerte sind ebenfalls ein Risikofaktor für ein intrahospitales Versterben nach erlittener spontaner intrazerebraler Blutung (Hevesi et al., 2018). Im Gegensatz hierzu zeigen die vorliegenden Daten jedoch, dass in der Gruppe der Verstorbenen signifikant weniger Personen an einer chronischen arteriellen Hypertonie erkrankt waren. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass bei den Verstorbenen eine Dunkelziffer an unbekannter und daher unbehandelter arterieller Hypertonie vorlag, eventuell weil diese Patientinnen und Patienten keine Vorsorgeuntersuchungen wahrgenommen haben. Zudem könnte dieses Ergebnis auch mit der eingeschränkten Möglichkeit einer vollständig bzw. detailliert zu erhebenden Anamnese bzw. Fremdanamnese bei schwerer Ausprägung der intrazerebralen Blutung zu erklären sein. In prospektiven Untersuchungen sollten diese Überlegungen berücksichtigt werden.

Eine chronische Herzinsuffizienz lag in 6,1 % der Fälle vor und zeigte sich in der Gruppe der Verstorbenen signifikant erhöht. Eine Herzinsuffizienz kann zur kardialen Dekompensation, Herzrhythmusstörungen, Stauungspneumonie und erhöhten thromboembolischen Komplikationsraten (insbesondere Hirninfarkte) führen (McDonagh et al., 2021). Darüber hinaus erhöht sich mit steigendem *New-York-Heart-Association* (NYHA)-Grad maßgeblich das Risiko, zu versterben. Somit weisen Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung und gleichzeitig vorliegender Herzinsuffizienz eine erhöhte intrahospitale Mortalität auf. Die adäquate Behandlung einer Herzinsuffizienz während des Aufenthaltes auf einer neurochirurgischen Intensivstation sollte somit zu den elementaren Therapiezielen gehören.

Nahezu die Hälfte der Betroffenen nahm keine Vormedikation ein bzw. war diese nicht bekannt. Diese Patientinnen und Patienten wiesen mit ca. 63 % eine signifikant erhöhte intrahospitale Mortalität auf. Mögliche Ursachen hierfür könnten unbekanntes Vorerkrankungen auf Grund unzureichend wahrgenommener medizinischer Vorsorge bzw. Verleugnung von Risikofaktoren (z. B. arterieller Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus) sein. Hier könnte ein Zusammenhang mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status bestehen. Auch müssen die Ausprägung der intrazerebralen Blutung sowie der klinische Zustand der Betroffenen bei Aufnahme berücksichtigt werden. Bei schwerstbetroffenen Patientinnen und Patienten, die schnell versterben bzw.

bei denen zeitnah eine Therapielimitierung festgelegt wird, wurde ggf. keine detaillierte Anamnese erhoben, sodass Informationen zur vorherigen medikamentösen Therapie zum Teil nur unzureichend erfasst wurden.

4.1.2 Bildgebung

Nach Analyse aller cCT wurde ein durchschnittliches Blutungsvolumen von $51,8 \pm 42,3 \text{ cm}^3$ ermittelt. Zudem lag bei 71 % der Erkrankten eine intraventrikuläre Blutung und bei ca. 43 % ein Hydrozephalus vor. Es zeigten sich ein signifikant höheres Blutungsvolumen sowie signifikant häufiger auftretende intraventrikuläre Blutungen bei Patientinnen und Patienten, die intrahospital verstarben. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie gehen insofern mit anderen bekannten Studienergebnissen konform, die einen Zusammenhang zwischen der Größe des Hämatomvolumens sowie dem Vorliegen einer intraventrikulären Blutung und einer erhöhten Morbidität wie auch Mortalität nachwiesen (Broderick et al., 1993; Davis et al., 2006; Dowlatshahi et al., 2011; Hanley, 2009; Moullaali et al., 2017; Sato et al., 2014). Die Zahl der Patientinnen und Patienten mit intraventrikulären Blutungen erscheint mit 71 % höher als in anderen Untersuchungen (Trifan et al., 2019). Das Universitätsklinikum Gießen ist neben der Universitätsklinik in Marburg eine der maximal versorgenden Kliniken für den gesamten Raum Mittelhessen und hat somit ein großes Einzugsgebiet. Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung werden mitunter initial in den zentralen und neurologischen Notaufnahmen städtischer Kliniken aufgenommen und erst nach kranialer Bildgebung nebst Diagnose einer intrazerebralen Blutung in die neurochirurgische Abteilung der Universitätsklinik in Gießen sekundär verlegt. Eine verzögerte spezialisierte Versorgung dieser Betroffenen könnte die Zahl der Nachblutungen und der sekundären intraventrikulären Blutungen negativ beeinflussen. Darüber hinaus erfolgt die Sekundärverlegung in der Regel bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten mit großen Blutungen mit Ventrikeleinbruch, da die kleineren Blutungen zumeist konservativ in den lokalen Stroke Units behandelt werden können. In künftigen Analysen sollte dementsprechend ermittelt werden, ob die Patientinnen und Patienten primär neurochirurgisch aufgenommen und behandelt oder ob sie initial in fachfremden Abteilungen versorgt und sekundär in ein neurochirurgisches Zentrum verlegt wurden.

Auch ein Hydrozephalus als sekundäre Komplikation einer intrazerebralen Blutung war in der vorliegenden Arbeit signifikant mit der intrahospitalen Mortalität assoziiert. Er ist oft mit einer intraventrikulären Blutung und/oder Hämatomexpansion vergesellschaftet (Yang et al., 2021). Mehrere Studien kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis und identifizierten einen perihämorrhagischen Hydrozephalus als unabhängigen Prädiktor für die

30-Tage-Mortalität (Diringer et al., 1998; Stein et al., 2010; Yang et al., 2021). Auf Grundlage dieser Ergebnisse besteht ein wichtiger Therapieansatz darin, einen beginnenden Hydrozephalus frühzeitig zu identifizieren und konsequent zu behandeln, um das Risiko eines schlechten Outcomes für die Betroffenen zu verringern.

Das häufigere Auftreten von infratentoriellen Blutungen in der Gruppe der Überlebenden lässt vermuten, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten aufgrund der Hämatomlokalisierung in der hinteren Schädelgrube einer schnellen operativen Versorgung zugeführt wurden. Spontane zerebelläre Blutungen sind aufgrund des kleinen, begrenzten Raums der hinteren Schädelgrube häufig mit einer Hirnstammkompression, einem Hydrozephalus oder einer Herniation verbunden (Cordonnier et al., 2018). Bei Auftreten einer Hirnstammkompression, eines Hydrozephalus, einer neurologischen Verschlechterung oder eines Hämatomvolumens > 15 ml wird eine operative Entlastung der Blutung zur Reduktion der Mortalität empfohlen (Greenberg et al., 2022; Steiner et al., 2021). Bei Patientinnen und Patienten mit spontaner Hirnstammblutung zeigt sich eine deutlich höhere Mortalitätsrate als bei Betroffenen mit spontaner zerebellärer Blutung (Chen et al., 2019). In der vorliegenden Arbeit wurden die infratentoriellen Blutungen jedoch nicht isoliert analysiert und bzgl. der Lokalisation (zerebelläre vs. Hirnstammblutung) differenziert. Aufgrund dessen ist nicht nachvollziehbar, ob sich die höhere Anzahl infratentorieller Blutungen in der Gruppe der Überlebenden vermehrt auf operativ versorgte zerebelläre Blutungen bezieht, die nachweislich mit einer besseren Überlebenschance assoziiert sind (Chen et al., 2019; Kuramatsu et al., 2019). In prospektiven Studien sollten demnach die unterschiedlichen Hämatomlokalisationen berücksichtigt und gesondert analysiert werden.

4.1.3 Intensivmedizinische Parameter

Den Ergebnissen der univariaten Regressionsanalyse zufolge waren höhere Noradrenalin-Dosen und höhere inspiratorische Sauerstofffraktionen innerhalb der ersten 24 Stunden der intensivmedizinischen Behandlung signifikant mit der intrahospitalen Mortalität verbunden. Dies unterstreicht die Bedeutung der kardiopulmonalen Überwachung und Behandlung auf der Intensivstation innerhalb der ersten 24 Stunden ab der Aufnahme zur Verbesserung des Outcomes nach Auftreten einer spontanen intrazerebralen Blutung. Darüber hinaus waren in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger endotracheale Intubationen notwendig als bei den Überlebenden. Dies könnte sich auf den signifikant niedrigeren GCS bei Aufnahme, die größeren Hämatomvolumina sowie die damit einhergehenden neurologischen Defizite zurückführen lassen. Darüber hinaus ist

die endotracheale Intubation nach spontaner intrazerebraler Blutung nach einer Untersuchung von Lioutas et al. signifikant mit einem erhöhten Risiko einer ventilatorassoziierten Pneumonie und intrahospitaler Mortalität verbunden (Lioutas et al., 2018). Die Autorinnen und Autoren dieser Studie diskutieren die Vor- und Nachteile einer Intubation, die zumeist als Atemwegsschutz und folglich zur Vermeidung von Aspirationen wie auch Aspirationspneumonien durchgeführt wird. Allerdings kann eine endotracheale Intubation Pneumonien, Kehlkopftraumata oder auch Dysphagien begünstigen und somit das Outcome der Patientinnen und Patienten ebenfalls negativ beeinflussen. Lioutas et al. empfehlen weitere prospektive Studien, um die gängigen Intubationspraktiken und -indikationen näher zu beleuchten.

4.1.4 Serum-Biomarker

Hinsichtlich der erhobenen Serum-Biomarker zeigten sich in der Gruppe der Verstorbenen, analog zu früheren Studien, signifikant erhöhte Blutglukose- und CRP-Werte sowie signifikant erniedrigte Cholinesterase- und Albumin-Werte bei Aufnahme (Bender et al., 2021; Di Napoli et al., 2011; Diedler et al., 2009; Hemphill et al., 2015; Kang et al., 2019; Limaye et al., 2016; Zheng et al., 2018). Die erhöhten CRP-Werte weisen gemäß früheren Studien auf eine Aktivierung des Immunsystems hin, was die pathophysiologische These der zerebralen Immunaktivierung nach intrazerebraler Blutung unterstützt.

Die initial niedrigeren Lebersyntheseparameter bei den verstorbenen Patientinnen und Patienten (Albumin und Cholinesterase) können neben Mangelernährung ebenso ein Hinweis auf kardiopulmonale Beeinträchtigungen sein (rechtsventrikuläre Dysfunktion, pulmonale Hypertonie), die wiederum zu einer Stauung in der Leber führen können (Bender et al., 2021). Diese zusätzlichen Beeinträchtigungen können zu einem schlechteren funktionellen Outcome nach erlittener intrazerebraler Blutung führen.

4.2 CRP/Albumin-Ratio

Das CRP, als leicht verfügbares positives Akute-Phase-Protein, wurde bereits als prognostischer Marker für Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung, akut dekompensierter Herzinsuffizienz, ischämischem Schlaganfall und Sepsis untersucht (Bai et al., 2019; Diedler et al., 2009; Ghabaee et al., 2014; Villacorta et al., 2007). Mehrere Studien beschrieben den negativen, unabhängigen Einfluss eines anfänglich erhöhten CRP-Wertes auf das funktionelle Outcome sowie die Mortalität von Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung (Di Napoli et al., 2011; Löppönen et al., 2014; Rajapathy et al., 2017).

Albumin, als negatives Akute-Phase-Protein, wurde bisher vorwiegend zur Prädiktion entzündlich bedingter Erkrankungen herangezogen (Park et al., 2018; Rajapathy et al., 2017). Eine Hypalbuminämie ist bereits ein bekannter wichtiger Prognoseparameter bzgl. der Mortalität für Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbenen Blutstrominfektionen mit schwerer Sepsis und/oder septischem Schock (Artero et al., 2010).

Für Erkrankte mit Leberfunktionsstörungen (z. B. Mangelernährung, Leberzirrhose, Tumoren, hohes Alter) ist der prognostische Aussagewert von CRP und Albumin eingeschränkt. Aufgrund der Limitationen der einzelnen Biomarker wurde die CRP/Albumin-Ratio entwickelt. Diese soll Informationen über die Zusammenhänge zwischen systemischer Entzündung, Ernährungszustand und Dystrophie in einem neuen Biomarker vereinen und kann den Betroffenen in ihrem Aussagewert somit besser gerecht werden (Bai et al., 2019; Park et al., 2018).

Für Patientinnen und Patienten mit Sepsis, onkologischen Erkrankungen und chronischen Entzündungen wurde der Wert der CRP/Albumin-Ratio als prognostischer Faktor des Outcomes bereits nachgewiesen (Bai et al., 2019; Oh et al., 2018a; Ranzani et al., 2013). Weiterführend konnten mehrere Studien den Zusammenhang zwischen einer initial erhöhten CRP/Albumin-Ratio und einer erhöhten Mortalität bei Patientinnen bzw. Patienten auf interdisziplinären Intensivstationen nachweisen (Kim et al., 2015; Oh et al., 2018a; Ranzani et al., 2013).

Eine erhöhte CRP/Albumin-Ratio wurde ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit Sepsis und verschiedenen neurologischen Erkrankungen nachgewiesen, wenngleich die Grenzwerte stark variieren und krankheitsspezifisch zu betrachten sind (Bai et al., 2019; Kim et al., 2015; Oh et al., 2018a, 2018b; Ranzani et al., 2013). Ranzani et al. untersuchten die CRP/Albumin-Ratio als Prädiktor für die 90-Tage-Mortalität bei septischen Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen; sie gaben einen Cut-off-Wert von 8,7 an (Ranzani et al., 2013). Bai et al. analysierten die unabhängige Prädiktion der CRP/Albumin-Ratio für die 30-Tage-Sterblichkeit bei Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen intensivpflichtigen neurologischen Erkrankungen mit und ohne septischen Schock (Bai et al., 2019). Sie identifizierten einen Cut-off-Wert von 0,58 für kritisch neurologisch Erkrankte sowie von 1,75, wenn sich diese zusätzlich noch in einem septischen Schock befanden.

Die vorliegende Studie belegte erstmals einen signifikanten Zusammenhang zwischen initial erhöhten CRP/Albumin-Werten und der intrahospitalen Sterblichkeit bei Patientinnen bzw. Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung. Darüber hinaus wurde eine

CRP/Albumin-Ratio $> 1,22$ bei Aufnahme zum ersten Mal als unabhängiger Prädiktor für die intrahospitale Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung nachgewiesen, die auf der neurochirurgischen Intensivstation behandelt wurden.

Die Diskrepanz der angeführten Grenzwerte der einzelnen Studien und der vorliegenden Arbeit lässt sich am ehesten auf die unterschiedlichen Krankheitsbilder der Studienpopulationen zurückführen. Patientinnen und Patienten auf interdisziplinären Intensivstationen werden häufig auf Grund akuter Infektionen (u. a. Sepsis), kardialer Dekompensation oder postoperativ (u. a. nach onkologischen Eingriffen) aufgenommen. Sie weisen dementsprechend bereits bei Aufnahme erhöhte Entzündungsparameter sowie – bei Mangelernährung oder Tumorkachexie – eine Hypalbuminämie und somit auch eine erhöhte CRP/Albumin-Ratio auf.

Dass Patientinnen und Patienten mit neurochirurgisch-neurologischen Störungsbildern im Vergleich niedrigere Grenzwerte der CRP/Albumin-Ratio als Erkrankte auf interdisziplinären Intensivstationen aufweisen, könnte damit zusammenhängen, dass Neurointensivpatientinnen und -patienten meist nicht an entzündlichen und/oder tumorösen Erkrankungen leiden. Betroffene, die auf Neurointensivstationen aufgenommen werden müssen, leiden zumeist unter einer ausgeprägten Bewusstseinsstrübung oder einer akuten neurologischen Verschlechterung und haben somit initial niedrigere CRP-Werte. Folglich zeigen sich in diesem Patientenkollektiv niedrigere Grenzwerte der CRP/Albumin-Ratio. Daher können CRP/Albumin-Ratio-Grenzwerte nicht generell auf alle intensivmedizinisch Behandelten angewendet, sondern sollten spezifisch zu den einzelnen Krankheitsbildern ermittelt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass die CRP/Albumin-Ratio bei Aufnahme zur Prädiktion der intrahospitalen Mortalität für Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung auf einer neurochirurgischen Intensivstation verwendet und als schnell verfügbarer, kostengünstiger Serum-Biomarker unterstützend zur Entscheidungsfindung weiterer Therapieoptionen nach spontaner intrazerebraler Blutung eingesetzt werden kann.

4.3 ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score

Der bekannteste und am leichtesten anzuwendende Prognosescore zur Vorhersage der Kurzzeit-Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung ist der ICH Score (Hemphill et al., 2001). Die fünf Modalitäten – Alter, GCS, Hämatomgröße, -lokalisierung, Vorhandensein einer intraventrikulären Blutung – können noch in der zentralen Notaufnahme

und mit Hilfe einer cCT schnell und präzise ermittelt werden. Die im ICH Score vorgesehene Dichotomisierung des Alters in \leq und $>$ 80 Jahren kann allerdings diskutiert werden. So zeigten Nisar et al., dass ein Lebensalter $>$ 80 Jahre keinen signifikanten Beitrag zur 30-Tage-Mortalität leistet (Nisar et al., 2018). Verschiedene Studien veränderten das Alter ebenso wie andere Parameter (z. B. NIHSS statt GCS, orale Antikoagulation, respiratorische Insuffizienz) und entwickelten modifizierte ICH Scores, was die Vorhersagevalidität für die Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung verbesserte (Sembill et al., 2017; Widyadharma et al., 2021). Heeley et al. verglichen auf Grundlage von Daten der INTERACT-II-Studie ebenfalls den originalen (Hemphill et al., 2001) mit einem modifizierten ICH Score (Cheung und Zou, 2003), der anstelle des GCS den NIHSS verwendet, sowie mit der *Intracerebral Grading Scale* (Ruiz-Sandoval et al., 2007), die zusätzliche Punkte für verschiedene Altersgruppen, Blutungslokalitäten und -volumina beinhaltet (Heeley et al., 2015). Sie kamen zu dem Schluss, dass die untersuchten Scores zwar eine gute Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine 90-Tage-Mortalität und eine schwere Behinderung nach neunzig Tagen bieten, aber nicht zur Vorhersage der intrahospitalen bzw. kurzfristigen Mortalität geeignet sind.

Somit scheinen derzeit keine präzisen Prognoseparameter zur Verfügung zu stehen, die ein kurzfristiges Versterben nach spontaner intrazerebraler Blutung vorhersagen würden. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher erstmals der originale ICH Score anhand der CRP/Albumin-Ratio modifiziert und um einen Punkt ergänzt, wenn ein Cut-off-Wert $>$ 1,22 vorlag (ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score). Der Vorteil eines zusätzlichen Parameters wie der CRP/Albumin-Ratio im Vergleich zu anderen Parametern wie dem NIHSS oder oralen Antikoagulanzen besteht darin, dass er leicht, schnell, kostengünstig und ohne Anamneseerhebung bei ggf. vorliegender Bewusstseinsstörung erhoben werden kann. Gerade unter Berücksichtigung der oben genannten Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass eine vollständige Anamneseerhebung in akuten Fällen aufgrund der Symptomatik bei intrazerebraler Blutung erschwert ist (Bewusstseinsstörung, Aphasie, andere neurologische Defizite), gewinnen objektiv messbare und schnell verfügbare Parameter wie Serum-Biomarker für die Entwicklung geeigneter prognostischer Scores zunehmend an Bedeutung.

Die ROC-Analysen des ICH-CRP/Albumin-Ratio-Scores ergaben bereits für das Gesamtkollektiv eine Verbesserung bzgl. der Vorhersagegenauigkeit der intrahospitalen Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung im Vergleich zum ICH Score allein. Die Vorhersage der intrahospitalen Mortalität in den beiden Untergruppen von Betroffenen

mit intrazerebraler Blutung und einem initialen GCS ≤ 8 sowie Patientinnen und Patienten mit intraventrikulärer Blutung aber konnte durch den ICH-CRP/Album-Ratio-Score im Vergleich zum ursprünglichen ICH Score noch präziser bestimmt werden.

Der ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score kann demzufolge besonders hilfreich zur Prognoseabschätzung der intrahospitalen Mortalität bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten mit einem initialen GCS ≤ 8 oder einer intraventrikulären Blutung sein.

4.4 Limitationen

Zur Datengewinnung wurde ein quantitatives Forschungsdesign angewendet. Bezogen auf die Frage- sowie die Zielstellung ist die Methodenwahl dieser Arbeit ihrem Gegenstand angemessen, da die quantitative Forschung in ihrer linearen Abfolge den methodischen Vorgang abbilden kann und einzelne Handlungsschritte getrennt voneinander bewertet werden können.

Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit war retrospektiv. Es hat einige wichtige Limitationen, da die analysierten Daten aus den ehemaligen digitalen Krankenakten stammen. Eine fehlerfreie, vollständige Dokumentation kann somit nicht garantiert werden. Dem stehen die Vorteile einer retrospektiven Datenanalyse gegenüber, die die Möglichkeit einer schnellen, umfassenden Datenerfassung aus den digitalen Akten ermöglicht. Die konstant gebliebenen Einschlusskriterien sind ebenfalls als positiv zu bewerten.

Die Studie ermittelte Daten aus den Jahren 2008–2017. Eine Generalisierung der Ergebnisse ist nur begrenzt möglich, da in dieser Studie eine unizentrische Datenerhebung in einem begrenzten Zeitraum durchgeführt wurde. Da es sich um das Studienkollektiv eines Universitätsklinikums handelt, konnte in dem übersichtlichen Zeitintervall wiederum eine hohe Fallzahl akquiriert werden, wodurch die gewonnenen Ergebnisse als relativ robust angesehen werden können.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt (Überlebende vs. Verstorbene). Nicht untersucht wurde jedoch, ob es in bestimmten Jahren des Studienzeitraums höhere Sterberaten gab als in anderen, was potenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte.

Die Studiendaten wurden größtenteils durch eine Person erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass durch die Untersuchenden nicht alle Kriterien und Aspekte berücksichtigt worden sind. Der lineare Forschungsprozess wurde aufgrund dessen durch

mehrere Selbstbeobachtungen reflektiert sowie durch regen Austausch mit erfahrenen Kolleginnen und Kollegen auf Facharztniveau begleitet.

Datenerhebung und -auswertungen erfolgten regel- und theoriegeleitet nach aktuellen wissenschaftlichen Anweisungen, einschließlich Literaturbelegen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass sie sich mit aktuellen Forschungsinhalten decken. Sie bieten eine Grundlage für weitere Forschungsansätze.

4.5 Ausblick

Der ICH Score von Hemphill et al. ist das derzeit bekannteste als auch wichtigste klinische Bewertungsinstrument für die frühe Risikostratifizierung von Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität (Hemphill et al., 2001). Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen indes, dass die CRP/Albumin-Ratio einen zusätzlichen frühzeitigen Prognoseparameter zur Erweiterung des ICH Score hinsichtlich der intrahospitalen Mortalität darstellen kann. Darüber hinaus wären die Kombination mit anderen Serum-Biomarkern und anderen Scores sowie der Einfluss der CRP/Albumin-Ratio auf das funktionelle Outcome und die Langzeitmortalität interessante Ansätze für weitere prospektive Studien, um die Evidenz der vorliegenden Ergebnisse zu erhöhen.

5 Zusammenfassung

Die CRP/Albumin-Ratio ist ein Serum-Biomarker, der sich bei interdisziplinär behandelten Intensivpatientinnen und -patienten als relevanter prognostischer Faktor bzgl. der intrahospitalen Mortalität erwiesen hat. Untersuchungen zu diesem Serum-Biomarker als prognostischer Faktor bei Patientinnen und Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung, die auf einer neurochirurgischen Intensivstation behandelt werden, liegen allerdings noch nicht vor. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Zusammenhang zwischen der bei Aufnahme bestimmten CRP/Albumin-Ratio und dem Risiko, nach einer intrazerebralen Blutung noch während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben, zu untersuchen. Bei Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs sollte zudem analysiert werden, ob sich durch die Kombination des ICH Score mit der CRP/Albumin-Ratio eine verbesserte Vorhersagegenauigkeit hinsichtlich der intrahospitalen Mortalität nach intrazerebraler Blutung erreichen lässt.

In die retrospektive Datenanalyse wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die von Februar 2008 bis Dezember 2017 für mindestens 24 Stunden auf der neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen behandelt und bei denen bei Aufnahme CRP und Albumin im Serum bestimmt worden waren.

Darüber hinaus wurden demografische und radiologische Daten sowie multiple weitere Serum-Biomarker bei Aufnahme ebenso wie intensivmedizinische Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden ausgewertet und ihr prognostischer Wert hinsichtlich der intrahospitalen Mortalität analysiert. Der klinische Verlauf wurde anhand der mRS bewertet.

Insgesamt wurden 379 Patientinnen und Patienten mit einem Durchschnittsalter von $68,2 \pm 13,3$ Jahren in die Studie eingeschlossen. Während des stationären Aufenthaltes verstarben hiervon 118 (31,1 %); 187 (49,3 %) überlebten mit einem schweren neurologischen Defizit (mRS 4, 5). Nicht mehr als 74 (19,6 %) wurden mit einem guten klinischen Outcome (mRS 1–3) verlegt oder entlassen.

In der multivariaten Regressionsanalyse erwiesen sich ein höheres Lebensalter, ein niedriger GCS Score, ein höherer APACHE II Score, das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz sowie das Fehlen von Vormedikation als unabhängige Prognoseparameter. Darüber hinaus zeigte sich, dass die initial gemessene CRP/Albumin-Ratio einen unabhängigen Prädiktor für die intrahospitale Mortalität darstellt (Odds Ratio (OR) = 1,66, 95%-Konfidenzintervall (KI) = 1.193–2.317, $p = 0,003$). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse ergab, dass ein Anstieg der CRP/Albumin-Ratio um 1 das Ri-

siko, nach einer intrazerebralen Blutung im Krankenhaus zu versterben, um 15,3 % erhöht (Hazard Ratio = 1,153, 95 % KI = 1,005–1,322, $p = 0,42$). Die ROC-Analyse konnte einen signifikanten Zusammenhang einer erhöhten intrahospitalen Mortalität und einer CRP/Albumin-Ratio $> 1,22$ nachweisen (Youden-Index: 0,19, Sensitivität: 28,3; Spezifität: 89,9; $p = 0,007$). Der ICH Score bei Aufnahme wurde zudem mit einem zusätzlichen Punkt bewertet, wenn die initiale CRP/Albumin-Ratio $> 1,22$ betrug. Für eine detaillierte Auswertung wurden Untergruppen von Betroffenen mit einem GCS ≤ 8 sowie von Patientinnen und Patienten mit intraventrikulärer Blutung analysiert. Die ROC-Analyse des ICH Score in Kombination mit der CRP/Albumin-Ratio ergab eine höhere AUC (AUC: 0,776, Cut-off: ≥ 3 , Sensitivität: 0,907, Spezifität: 0,498, Youden-Index: 0,409) als der ICH Score allein (AUC: 0,761, Cut-off: ≥ 3 , Sensitivität: 0,881, Spezifität: 0,479, Youden-Index: 0,402). Bei Patientinnen und Patienten mit einem initialen GCS ≤ 8 ($n = 169$) resultierte eine verbesserte Prognoseabschätzung der intrahospitalen Mortalität für den ICH-CRP-/Alb-Score (AUC: 0,719, Cut-off ICH Score ≥ 3 , Sensitivität: 0,706, Spezifität: 0,322, Youden-Index: 0,384), verglichen mit dem ICH Score (AUC: 0,672; Cut-off ICH Score ≥ 3 , Sensitivität: 0,588, Spezifität: 0,309, Youden-Index 0,279). Bei Betroffenen mit intraventrikulärer Blutung ($n = 269$) zeigte der ICH-CRP/Albumin-Score (AUC: 0,774, Cut-off ICH Score ≥ 4 , Sensitivität: 0,687, Spezifität: 0,271, Youden-Index: 0,416) ebenfalls bessere prognostische Ergebnisse als der ICH Score allein (AUC: 0,747, Cut-off ICH Score ≥ 4 , Sensitivität: 0,596, Spezifität: 0,235, Youden-Index: 0,361).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen somit nahe, dass die CRP/Albumin-Ratio als ein neuer, zusätzlicher Parameter zur Abschätzung der Prognose bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung angewendet werden kann. Der ICH Score in Kombination mit der CRP/Albumin-Ratio zeigte eine Verbesserung der Vorhersage der intrahospitalen Mortalität im Vergleich zum ursprünglichen ICH Score. Der größte Nutzen bei der Vorhersage der intrahospitalen Sterblichkeit wurde bei kritisch Kranken mit intraventrikulärer Blutung oder niedrigem GCS festgestellt.

Aufgrund der Limitationen der retrospektiven Datenanalyse sollte eine Validierung dieser Ergebnisse in einer prospektiven Studie durchgeführt werden – insbesondere um die Evidenz der Ergebnisse zu erhöhen. Ferner sollte untersucht werden, ob die zusätzliche Anwendung der CRP-/Albumin-Ratio mit bereits etablierten Prognose-Scores die Prädiktion der Morbidität sowie der Kurz- und Langzeitmortalität bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung auf der neurochirurgischen Intensivstation erhöhen kann.

6 Summary

The C-reactive protein (CRP)/albumin ratio is a serum biomarker, that has been shown to be a relevant prognostic factor with respect to intrahospital mortality in interdisciplinary ICU patients. Data on this serum biomarker for patients with intracerebral haemorrhage treated in a neurosurgical intensive care unit are not yet available. Therefore, the objective of this study was to examine the association between the CRP/Albumin ratio determined upon admission and intrahospital mortality. If a significant correlation would be found, it should also be analysed whether the combination of the ICH score with the CRP/albumin ratio could achieve an improved predictive accuracy with regard to intrahospital mortality after intracerebral haemorrhage.

This retrospective study included all patients with spontaneous intracerebral haemorrhage who had been treated for a minimum of 24 hours in the neurosurgical intensive care unit of the University Hospital Giessen between February 2008 and December 2017, and in whom serum CRP and albumin levels had been assessed upon admission.

In addition, further blood values, demographic, intensive care and radiological data were evaluated and analysed with regard to their prognostic value in terms of intrahospital mortality. The clinical course was assessed using the modified Rankin Scale (mRS).

379 patients with a mean age of 68.2 ± 13.3 years were included in the study. During hospitalization 118 patients (31.1%) died. 187 patients (49.3%) survived with a severe neurological deficit (mRS 4 or 5), and only 74 patients (19.6%) were transferred or discharged with a good clinical outcome (mRS 1-3).

In the multivariate regression analysis, older age, lower GCS score, higher APACHE II score, presence of chronic heart failure, and no prior medication were found to be independent prognostic parameters for intrahospital mortality. In addition, the initially measured CRP/albumin ratio was also found to be an independent predictor of intrahospital mortality (odds ratio = 1.66, 95% confidence interval (CI) = 1.193-2.317, $p = 0.003$). Multivariate Cox regression analysis showed that an increase in the CRP/Albumin ratio by 1 increased the risk of intrahospital death after intracerebral haemorrhage by 15.3% (hazard ratio = 1.153, 95% CI = 1.005-1.322, $p = 0.42$). ROC analysis demonstrated a significant association of increased intrahospital mortality and a CRP/albumin-ratio > 1.22 (Youden index: 0.19, sensitivity: 28.3; specificity: 89.9; $p=0.007$). The ICH score on admission was then supplemented with an additional point, if the CRP/albumin ratio was > 1.22 . For a detailed evaluation, subgroups of patients with $GCS \leq 8$ and of patients with

intraventricular haemorrhage were analysed. The ROC analysis of the ICH score combined with a CRP/albumin ratio showed a higher AUC (AUC: 0.776, cut-off: ≥ 3 , sensitivity: 0.907, specificity: 0.498, Youden index: 0.409) than the ICH score alone (AUC: 0.761, cut-off: ≥ 3 , sensitivity: 0.881, specificity: 0.479, Youden index: 0.402). For patients with an initial GCS ≤ 8 (n=169) an improved prediction of intrahospital mortality for the ICH-CRP/albumin score (AUC: 0.719, cut-off ICH score ≥ 3 , sensitivity 0.706, specificity 0.322, Youden index: 0.384) compared to the ICH score (AUC: 0.672; cut-off ICH score ≥ 3 , sensitivity: 0.588, specificity: 0.309, Youden index 0.279) was observed. For patients with intraventricular haemorrhage (n=269) the ICH-CRP/albumin score (AUC: 0.774, cut-off ICH score ≥ 4 , sensitivity 0.687, specificity 0.271, Youden index 0,416) was also superior to the ICH score (AUC: 0.747, cut-off ICH score ≥ 4 , sensitivity 0.596, specificity 0.235, Youden index 0,361).

The results of the present study demonstrate that the CRP/albumin ratio can serve as a novel additional parameter for predicting intrahospital mortality in patients with intracerebral haemorrhage. The ICH score in combination with the CRP/albumin ratio showed an improvement in the prediction of intrahospital mortality compared to the original ICH score. The greatest benefit in predicting intrahospital mortality was found in critically ill patients with intraventricular hemorrhage or low GCS.

Due to the limitations of the retrospective data analysis, these interesting results should be validated in a prospective study, in particular to increase the evidence of the results. In addition, it should be investigated whether the additive application of the CRP/albumin ratio with already established prognostic scores can increase the prediction of morbidity as well as short- and long-term mortality in patients with intracerebral hemorrhage in the neurosurgical intensive care unit.

7 Abkürzungsverzeichnis

Aa.	<i>Arteriae</i>
ADP	<i>Adenosindiphosphat</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure, Aspirin</i>
ATACH	<i>Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage</i>
AUC	<i>Area under the Curve</i>
BMI	<i>Body-Mass Index</i>
cCT	<i>kranielle Computertomografie</i>
COPD	<i>Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</i>
CPP	<i>zerebraler Perfusionsdruck, Cerebral Perfusion Pressure</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CTA	<i>computertomographische Angiografie</i>
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
DOAK	<i>direkte orale Antikoaganzien</i>
EVD	<i>externe Ventrikeldrainage</i>
FFP	<i>gefrorenes Frischplasma, Fresh Frozen Plasma</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HbA1c	<i>glykiertes Hämoglobin</i>
ICB	<i>Intrazerebrale Blutung</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICH	<i>Intracerebral Hemorrhage</i>
ICP	<i>intrakranieller Druck, Intracranial Pressure</i>
IE	<i>internationale Einheit</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
INTERACT	<i>Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial</i>
IQR	<i>Interquartilsabstand</i>
IVH	<i>intraventriculäre Blutung</i>
KHK	<i>koronare Herzerkrankung</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
KIS	<i>Krankenhausinformationssysteme</i>
MAP	<i>mittlerer arterieller Druck, mean arterial pressure</i>
MISTIE	<i>Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage-evacuation</i>
MRA	<i>Magnetresonanztomografie</i>
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>

MRT	<i>Magnetresonanztomografie</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NOAK	<i>neue orale Antikoaganzien</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
paO ₂	<i>partieller arterieller Sauerstoffdruck</i>
PAVK	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
PEEP	<i>Positiver endexpiratorischer Druck</i>
PPSB	<i>Prothrombinkomplexkonzentrate</i>
ROC	<i>Receiver Operating Curve</i>
rtPA	<i>Alteplase, recombinant tissue Plasminogen Activator</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
STICH	<i>Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage</i>
TNI	<i>Troponin I</i>
UKGM	<i>Universitätsklinikum Gießen Marburg</i>
ZVK	<i>zentraler Venenkatheter</i>

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Glasgow Coma Scale _____	26
Tabelle 2: Übersicht der erhobenen Serum-Biomarker _____	26
Tabelle 3: ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score, adaptiert nach Hemphill et al. _____	27
Tabelle 4: Vorerkrankungen bei Aufnahme _____	34
Tabelle 5: Vormedikation bei Aufnahme _____	34
Tabelle 6: Intensivmedizinische Parameter _____	35
Tabelle 7: Auswertung der initialen cCT _____	36
Tabelle 8: Serum-Biomarker bei Aufnahme _____	36
Tabelle 9: Modified Rankin-Scale (mRS) bei Entlassung/Versterben _____	37
Tabelle 10: Vergleich der Baseline-Daten aller Patientinnen und Patienten _____	38
Tabelle 11: Vergleich ausgewählter Vorerkrankungen Überlebender und Verstorbenen _____	38
Tabelle 12: Vergleich vorbestehender Medikation Überlebender und Verstorbenen _____	39
Tabelle 13: Vergleich kardiopulmonaler Parameter Überlebender und Verstorbenen _____	40
Tabelle 14: Vergleich bildgebender Daten Überlebender und Verstorbenen _____	40
Tabelle 15: Vergleich Serum-Biomarker Überlebender und Verstorbenen _____	41
Tabelle 16: Vergleich der Therapie bei Überlebenden und Verstorbenen während des stationären Aufenthaltes _____	41
Tabelle 17: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Analyse _____	42
Tabelle 18: Cox-Regression-Hazard-Modell ausgewählter Parameter bzgl. der intrahospitalen Mortalität nach spontaner intrazerebraler Blutung _____	42
Tabelle 19: ROC-Analyse des ICH Score verglichen mit dem ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score aller Patientinnen und Patienten sowie deren Untergruppen mit einem GCS ≤ 8 oder einer IVH _____	44

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Blutungslokalisationen, kraniale Computertomografien (nativ)	3
Abbildung 2: Altersverteilung der Erkrankten mit intrazerebralen Blutungen (n = 35.380) in Deutschland im Jahr 2016	3
Abbildung 3: Kraniale Computertomografien (nativ)	8
Abbildung 4: Intraventrikuläre Blutung mit beidseits einliegenden externen Ventrikeldrainagen	13
Abbildung 5: Kranielles Computertomogramm (nativ). a) Intrazerebrale Blutung links parietal b) Z. n. operativer Entlastung der intrazerebralen Blutung über eine Kraniotomie	14
Abbildung 6: Berechnung des Evans-Index (A/B) anhand eines axialen cCT-Bildes	28
Abbildung 7: Flussdiagramm für Ein- und Ausschlusskriterien	33
Abbildung 8: ROC-Analyse für die CRP/Albumin-Ratio	43
Abbildung 9: ROC-Analyse und Modellqualität des ICH Score allein im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score aller Patientinnen und Patienten	45
Abbildung 10: ROC-Analyse und Modellqualität des ICH Score allein im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score der Patientinnen und Patienten mit initialem GCS ≤ 8	46
Abbildung 11: ROC-Analyse und Modellqualität des ICH Score allein im Vergleich zum ICH-CRP/Albumin-Ratio-Score der Patientinnen und Patienten mit intraventrikulärer Blutung	47

10 Literaturverzeichnis

- Agnihotri, S., Czap, A., Staff, I., Fortunato, G., McCullough, L.D., 2011. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J. Neuroinflammation* 8, 160. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-160>
- Ahn, C.S., Lee, S.K., Kim, H.S., Kong, M.H., Song, K.Y., Kang, D.S., 2004 Surgical Outcome of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Less than Stuporous Mental Status. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 35, 290–296.
- Al-Subaie, N., Reynolds, T., Myers, A., Sunderland, R., Rhodes, A., Grounds, R.M. et al., 2010. C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. *Br. J. Anaesth.* 105, 318–325. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq171>
- Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B et al.; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008 May;7(5):391-9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3. Epub 2008 Apr 7. PMID: 18396107.
- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013; 368(25):2355-2365. doi:10.1056/NEJMoa1214609
- Andrews, P.J.D., Sinclair, H.L., Rodriguez, A., Harris, B.A., Battison, C.G., Rhodes, J.K.J. et al., Eurotherm3235 Trial Collaborators, 2015. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N. Engl. J. Med.* 373, 2403–2412. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507581>
- Ariesen M.J., Claus S.P., Rinkel G.J.E., Algra A., 2003. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population. *Stroke* 34, 2060–2065. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D>
- Arima, K., Yamashita, Y.-I., Hashimoto, D., Nakagawa, S., Umezaki, N., Yamao, T. et al., 2018. Clinical usefulness of postoperative C-reactive protein/albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am. J. Surg.* 216, 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.08.016>
- Artero, A., Zaragoza, R., Camarena, J.J., Sancho, S., González, R., Nogueira, J.M., 2010. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care* 25, 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.12.004>
- Ayala, C., Greenlund, K.J., Croft, J.B., Keenan, N.L., Donehoo, R.S., Giles, W.H. et al., 2001. Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995-1998. *Am. J. Epidemiol.* 154, 1057–1063. <https://doi.org/10.1093/aje/154.11.1057>
- Baharoglu, M.I., Cordonnier, C., Al-Shahi Salman, R., de Gans, K., Koopman, M.M., Brand, A. et al., PATCH Investigators, 2016. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 387, 2605–2613. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30392-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30392-0)
- Bai, M., Wu, Y., Ji, Z., Wang, S., Lin, Z., Pan, S. et al., 2019. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in neurocritically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 85, 1299–1307. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.19.13625-5>
- Beck J, Fung C, Strbian D, Bütikofer L, Z'Graggen WJ, Lang MF et al.; SWITCH study investigators. Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus

- best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2024;403(10442):2395-2404. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00702-5.
- Behrouz, R., Godoy, D.A., Topel, C.H., Birnbaum, L.A., Caron, J.-L., Grandhi, R. et al., 2016. Early Hypoalbuminemia is an Independent Predictor of Mortality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit. Care* 25, 230–236. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0259-5>
- Bender, M., Naumann, T., Uhl, E., Stein, M., 2021. Early Serum Biomarkers for Intensive Care Unit Treatment within the First 24 Hours in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J. Neurol. Surg. Part Cent. Eur. Neurosurg.* 82, 138–146. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716516>
- Bernard, F., Al-Tamimi, Y.Z., Chatfield, D., Lynch, A.G., Matta, B.F., Menon, D.K., 2008. Serum albumin level as a predictor of outcome in traumatic brain injury: potential for treatment. *J. Trauma* 64, 872–875. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31803428cc>
- Beuscher, V.D., Kuramatsu, J.B., Gerner, S.T., Köhn, J., Lücking, H., Kloska, S.P. et al., 2017. Functional Long-Term Outcome after Left- versus Right-Sided Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 43, 117–123. <https://doi.org/10.1159/000454775>
- Bhattathiri, P.S., Gregson, B., Prasad, K.S.M., Mendelow, A.D., STICH Investigators, 2006. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir. Suppl.* 96, 65–68. https://doi.org/10.1007/3-211-30714-1_16
- Black, S., Kushner, I., Samols, D., 2004. C-reactive Protein. *J. Biol. Chem.* 279, 48487–48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
- Boulouis, G., Morotti, A., Charidimou, A., Dowlatshahi, D., Goldstein, J.N., 2017. Non-contrast-CT Markers of Intracerebral Hemorrhage-expansion. *Stroke* 48, 1120–1125. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015062>
- Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A, 1993. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 24, 49–51. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.49>
- Broderick, J.P., Brott, T.G., Duldner, J.E., Tomsick, T., Huster, G., 1993. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24, 987–993. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.7.987>
- Brott, T., Broderick, J., Kothari, R., Barsan, W., Tomsick, T., Sauerbeck et al., 1997. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28, 1–5. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.1.1>
- Brott, T., Thalinger, K., Hertzberg, V., 1986. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 17, 1078–1083. <https://doi.org/10.1161/01.str.17.6.1078>
- Chan, C.-L., Ting, H.-W., Huang, H.-T., 2014. The incidence, hospital expenditure, and, 30 day and 1 year mortality rates of spontaneous intracerebral hemorrhage in Taiwan. *J. Clin. Neurosci.* 21, 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.03.030>
- Chatterjee, S., Sardar, P., Biondi-Zoccai, G., Kumbhani, D.J., 2013. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol.* 70, 1486–1490. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4021>

- Chen, C.-J., Ding, D., Ironside, N., Buell, T.J., Southerland, A.M., Testai, F.D et al., 2019. Intracranial pressure monitoring in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg.* 132, 1854–1864. <https://doi.org/10.3171/2019.3.JNS19545>
- Chen, D., Bao, L., Lu, S., Xu, F., 2014. Serum albumin and prealbumin predict the poor outcome of traumatic brain injury. *PLoS One* 9, e93167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093167>
- Cheung, R.T.F., 2007. Update on medical and surgical management of intracerebral hemorrhage. *Rev. Recent Clin. Trials* 2, 174–181. <https://doi.org/10.2174/157488707781662751>
- Cole, F.M., Yates, P., 1967a. Intracerebral Microaneurysms and Small Cerebrovascular Lesions. *Brain* 90, 759–768. <https://doi.org/10.1093/brain/90.4.759>
- Cole, F.M., Yates, P.O., 1967b. The occurrence and significance of intracerebral microaneurysms. *J. Pathol. Bacteriol.* 93, 393–411. <https://doi.org/10.1002/path.1700930202>
- Connolly, S.J., Crowther, M., Eikelboom, J.W., Gibson, C.M., Curnutte, J.T., Lawrence, J.H et al., ANNEXA-4 Investigators, 2019. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 380, 1326–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>
- Crescenzi, G., Landoni, G., Biondi-Zoccai, G., Pappalardo, F., Nuzzi, M., Bignami, E. et al., 2008. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology* 109, 1063–1076. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818db18b>
- Cuker, A., Burnett, A., Triller, D., Crowther, M., Ansell, J., Van Cott, E.M. et al., 2019. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am. J. Hematol.* 94, 697–709. <https://doi.org/10.1002/ajh.25475>
- Dash, P.K., Zhao, J., Hergenroeder, G., Moore, A.N., 2010. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 7, 100–114. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.019>
- Davis, S.M., Broderick, J., Hennerici, M., Brun, N.C., Diringer, M.N., Mayer, S.A. et al., Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators, 2006. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 66, 1175–1181. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99>
- Demchuk, A.M., Dowlatshahi, D., Rodriguez-Luna, D., Molina, C.A., Blas, Y.S., Dzialowski, I. et al., PREDICT/Sunnybrook ICH CTA study group, 2012. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 11, 307–314. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70038-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70038-8)
- Desborough, M.J.R., Oakland, K.A., Landoni, G., Crivellari, M., Doree, C., Estcourt, L.J. et al., 2017. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Thromb. Haemost. JTH* 15, 263–272. <https://doi.org/10.1111/jth.13576>
- Di Napoli, M., Godoy, D.A., Campi, V., del Valle, M., Piñero, G., Mirofsky, M. et al., 2011. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when

- added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. *Stroke* 42, 1230–1236. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.604983>
- Di Napoli M., Godoy D.A., Campi V., del Valle M., Piñero G., Mirofsky M. et al., 2011. C-Reactive Protein Level Measurement Improves Mortality Prediction When Added to the Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Score. *Stroke* 42, 1230–1236. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.604983>
- Diedler, J., Henninger, N., Huttner, H., 2015. Erhöhter intrakranieller Druck, in: Schwab, S., Schellinger, P., Werner, C., Unterberg, A., Hacke, W. (Eds.), *Neurointensiv*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 185–199. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46500-4_11
- Diedler, J., Sykora, M., Hahn, P., Rupp, A., Rocco, A., Herweh, C. et al., 2009. C-Reactive-Protein Levels Associated with Infection Predict Short- and Long-Term Outcome after Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 27, 272–279. <https://doi.org/10.1159/000199465>
- Diringer, M.N., Edwards, D.F., 2001. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit. Care Med.* 29, 635–640. <https://doi.org/10.1097/00003246-200103000-00031>
- Diringer, M.N., Edwards, D.F., Zazulia, A.R., 1998. Hydrocephalus: A Previously Unrecognized Predictor of Poor Outcome from Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 29, 1352–1357. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.7.1352>
- Dodel, R.C., Haacke, C., Zamzow, K., Pawelzik, S., Spottke, A., Rethfeldt, M. et al., 2004. Resource Utilization and Costs of Stroke Unit Care in Germany. *Value Health* 7, 144–152. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2004.72314.x>
- Dowlatsahi, D., Demchuk, A.M., Flaherty, M.L., Ali, M., Lyden, P.L., Smith, E.E., VISTA Collaboration, 2011. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology* 76, 1238–1244. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182143317>
- Evans WA Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 1942; 47:931-937
- Fallenius M, Skrifvars M B., Reinikainen M, Bendel S, Curtze S, Sibolt G et al., 2019. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 50, 2336–2343. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024560>
- Faust, A.C., Finch, C.K., Hurdle, A.C., Elijevich, L., 2017. Early Versus Delayed Initiation of Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis After an Intracranial Hemorrhage. *Neurologist* 22, 166–170. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000141>
- Feigin, V., Carter, K., Hackett, M., Barber, P.A., McNaughton, H., Dyal, L. et al., 2006. Ethnic disparities in incidence of stroke subtypes: Auckland Regional Community Stroke Study, 2002–2003. *Lancet Neurol.* 5, 130–139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70325-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70325-2)
- Feigin, V.L., Lawes, C.M.M., Bennett, D.A., Barker-Collo, S.L., Parag, V., 2009. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 8, 355–369. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0)
- Fernando, S.M., Reardon, P.M., Dowlatsahi, D., English, S.W., Thavorn, K., Tanuseputro, P. et al., 2018. Outcomes and Costs of Patients Admitted to the ICU Due to Spontaneous Intracranial Hemorrhage: *Crit. Care Med.* 46, e395–e403. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003013>

- Fisher, C.M., 1975. Clinical Syndromes in Cerebral Thrombosis, Hypertensive Hemorrhage, and Ruptured Saccular Aneurysm. *Neurosurgery* 22, 117–147. https://doi.org/10.1093/neurosurgery/22.CN_suppl_1.117
- Fisher, C.M., 1971. Pathological Observations in Hypertensive Cerebral Hemorrhage. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 30, 536–550. <https://doi.org/10.1097/00005072-197107000-00015>
- Flaherty, M.L., Kissela, B., Woo, D., Kleindorfer, D., Alwell, K., Sekar, P. et al., 2007. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 68, 116–121. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b>
- Flaherty, M.L., Woo, D., Haverbusch, M., Sekar, P., Khoury, J., Sauerbeck, L. et al., 2005. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36, 934–937. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000160756.72109.95>
- Forch et al., 2008. Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Dtsch. Ärztebl.* URL <https://www.aerzteblatt.de/archiv/60665/Die-Schlaganfallzahlen-bis-zum-Jahr-2050> (accessed 7.13.20).
- Fountas, K.N., Tasiou, A., Kapsalaki, E.Z., Paterakis, K.N., Grigorian, A.A., Lee, G.P. et al., 2009. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical article. Neurosurg. Focus* 26, E22. <https://doi.org/10.3171/2009.2.FOCUS08311>
- Franke, C.L., van Swieten, J.C., Algra, A., van Gijn, J., 1992. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 653–657.
- Frontera, J.A., Lewin, J.J., Rabinstein, A.A., Aisiku, I.P., Alexandrov, A.W., Cook, A.M. et al., 2016. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: Executive Summary. A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 44, 2251–2257. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002057>
- Fung, C., Murek, M., Z'Graggen, W.J., Krähenbühl, A.K., Gautschi, O.P., Schucht, P. et al., 2012. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 43, 3207–3211. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.666537>
- Gaastra, B., Barron, P., Newitt, L., Chhugani, S., Turner, C., Kirkpatrick, P et al., 2021. CRP (C-Reactive Protein) in Outcome Prediction After Subarachnoid Hemorrhage and the Role of Machine Learning. *Stroke* 52, 3276–3285. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030950>
- Gaberel, T., Magheru, C., Parienti, J.-J., Huttner, H.B., Vivien, D., Emery, E., 2011. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 42, 2776–2781. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.615724>
- Garrett, M.C., Komotar, R.J., Starke, R.M., Doshi, D., Otten, M.L., Connolly, E.S., 2010. Elevated troponin levels are predictive of mortality in surgical intracerebral hemorrhage patients. *Neurocrit. Care* 12, 199–203. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9245-5>
- Gattringer, T., Niederkorn, K., Seyfang, L., Seifert-Held, T., Simmet, N., Ferrari, J. et al., 2014. Myocardial infarction as a complication in acute stroke: results from the austrian stroke unit registry. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 37, 147–152. <https://doi.org/10.1159/000357799>

- Gerner, S.T., Auerbeck, K., Sprügel, M.I., Sembill, J.A., Madžar, D., Gölitz, P. et al., 2018. Peak Troponin I Levels Are Associated with Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 46, 72–81. <https://doi.org/10.1159/000492395>
- Ghabaee, M., Zandieh, A., Mohebbi, S., Fakhri, M., Sadeghian, H., Divani, F. et al., 2014. Predictive ability of C-reactive protein for early mortality after ischemic stroke: comparison with NIHSS score. *Acta Neurol. Belg.* 114, 41–45. <https://doi.org/10.1007/s13760-013-0238-y>
- Giede-Jeppe, A., Bobinger, T., Gerner, S.T., Sembill, J.A., Sprügel, M.I., Beuscher, V.D. et al., 2017. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Predictor for In-Hospital Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 44, 26–34. <https://doi.org/10.1159/000468996>
- Graeb, D.A., Robertson, W.D., Lapointe, J.S., Nugent, R.A., Harrison, P.B., 1982. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology* 143, 91–96. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.6977795>
- Gregory, P.C., Kuhlemeier, K.V., 2003. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 82, 364–369. <https://doi.org/10.1097/01.PHM.0000064725.62897.A5>
- Hanley, D.F., 2009. Intraventricular Hemorrhage. *Stroke* 40, 1533–1538. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.535419>
- Hanley, D.F., Lane, K., McBee, N., Ziai, W., Tuhim, S., Lees, K.R. et al., 2017. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet Lond. Engl.* 389, 603–611. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32410-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32410-2)
- Hanley, D.F., Thompson, R.E., Rosenblum, M., Yenokyan, G., Lane, K., McBee, N. et al., 2019. Minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label phase 3 trial with blinded endpoint. *Lancet Lond. Engl.* 393, 1021–1032. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30195-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30195-3)
- Hatters, D.M., Budamagunta, M.S., Voss, J.C., Weisgraber, K.H., 2005. Modulation of apolipoprotein E structure by domain interaction: differences in lipid-bound and lipid-free forms. *J. Biol. Chem.* 280, 34288–34295. <https://doi.org/10.1074/jbc.M506044200>
- Hauer, E.-M., Stark, D., Staykov, D., Steigleder, T., Schwab, S., Bardutzky, J., 2011. Early continuous hypertonic saline infusion in patients with severe cerebrovascular disease. *Crit. Care Med.* 39, 1766–1772. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318218a390>
- Hedlund, J.U., Ortqvist, A.B., Kalin, M.E., Granath, F., 1993. Factors of importance for the long term prognosis after hospital treated pneumonia. *Thorax* 48, 785–789. <https://doi.org/10.1136/thx.48.8.785>
- Hegde, A., Prasad, G.L., Menon, G., 2020. Decompressive Craniectomy in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Comparison with Standard Craniotomy Using Propensity-Matched Analysis. *World Neurosurg.* 144, e622–e630. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.09.016>
- Hemphill, J.C., Bonovich, D.C., Besmertis, L., Manley, G.T., Johnston, S.C., 2001. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 32, 891–897. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.4.891>

- Hemphill, J.C., Greenberg, S.M., Anderson, C.S., Becker, K., Bendok, B.R., Cushman, M. et al., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, 2015. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46, 2032–2060.
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>
- Hevesi, M., Bershad, E.M., Jafari, M., Mayer, S.A., Selim, M., Suarez, J.I. et al., 2018. Untreated hypertension as predictor of in-hospital mortality in intracerebral hemorrhage: A multi-center study. *J. Crit. Care* 43, 235–239.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.010>
- Hostettler, I.C., Seiffge, D.J., Werring, D.J., 2019. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev. Neurother.* 19, 679–694.
<https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1623671>
- Hu, X., Fang, Y., Ye, F., Lin, S., Li, H., You, C. et al., 2014. Effects of plasma D-dimer levels on early mortality and long-term functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Clin. Neurosci.* 21, 1364–1367.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.11.030>
- Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode M K, Hillbom M, 2011. Effect of Increased Warfarin Use on Warfarin-Related Cerebral Hemorrhage. *Stroke* 42, 2431–2435. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.615260>
- Hülshoff, A., Schricker, T., Elgendy, H., Hatzakorzian, R., Lattermann, R., 2013. Albumin synthesis in surgical patients. *Nutrition* 29, 703–707.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.10.014>
- Huttner H. et al., Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie, 2018 in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (zuletzt abgerufen am 12.012023)
- Ikram, M.A., Wieberdink, R.G., Koudstaal, P.J., 2012. International Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage. *Curr. Atheroscler. Rep.* 14, 300–306.
<https://doi.org/10.1007/s11883-012-0252-1>
- Inagawa, T., Shibukawa, M., Inokuchi, F., Tokuda, Y., Okada, Y., Okada, K., 2000. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Part II: management and surgical outcome. *J. Neurosurg.* 93, 967–975.
<https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.6.0967>
- Inohara, T., Xian, Y., Liang, L., Matsouaka, R.A., Saver, J.L., Smith, E.E. et al., 2018. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants with In-Hospital Mortality. *JAMA* 319, 463–473. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21917>
- Inoue, Y., Miyashita, F., Koga, M., Minematsu, K., Toyoda, K., 2017. Unclear-onset intracerebral hemorrhage: Clinical characteristics, hematoma features, and outcomes. *Int. J. Stroke* 12, 961–968. <https://doi.org/10.1177/1747493017702664>
- Johnson, C.O., Nguyen, M., Roth, G.A., Nichols, E., Alam, T., Abate, D et al., 2019. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18, 439–458.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
- Jolink, W.M.T., Klijn, C.J.M., Brouwers, P.J.A.M., Kappelle, L.J., Vaartjes, I., 2015. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 85, 1318–1324.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002015>

- Jüttler, E., Schellinger, P.D., Aschoff, A., Zweckberger, K., Unterberg, A., Hacke, W., 2007. Clinical review: Therapy for refractory intracranial hypertension in ischaemic stroke. *Crit. Care* 11, 231. <https://doi.org/10.1186/cc6087>
- Kamel, H., Hemphill, J.C., 2012. Characteristics and Sequelae of Intracranial Hypertension After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care* 17, 172–176. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9744-7>
- Kang, K., Lu, J., Ju, Y., Wang, W., Shen, Y., Wang, A. et al., 2019. Association of pre- and post-stroke glycemic status with clinical outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Sci. Rep.* 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55610-z>
- Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Kimura, N., Taylor, H.L., 1972. Indices of relative weight and obesity. *J. Chronic Dis.* 25, 329–343. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(72\)90027-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(72)90027-6)
- Khan, N.A., McAlister, F.A., Pilote, L., Palepu, A., Quan, H., Hill, M.D. et al., 2017. Temporal trends in stroke incidence in South Asian, Chinese and white patients: A population based analysis. *PLoS ONE* 12, e0175556. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175556>
- Kim, M.H., Ahn, J.Y., Song, J.E., Choi, H., Ann, H.W., Kim, J.K. et al., 2015. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PloS One* 10, e0132109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132109>
- Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E., 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 13, 818–829.
- Kothari, R.U., Brott, T., Broderick, J.P., Barsan, W.G., Sauerbeck, L.R., Zuccarello, M. et al., 1996. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 27, 1304–1305. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.8.1304>
- Kuramatsu, J.B., Gerner, S.T., Schellinger, P.D., Glahn, J., Endres, M., Sobesky, J. et al., 2015. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 313, 824–836. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0846>
- Langhorne, P., Ramachandra, S., Stroke Unit Trialists' Collaboration, 2020. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD000197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000197.pub4>
- Lee, S., Liu, T., Zhou, J., Zhang, Q., Wong, W.T., Tse, G., 2021. Predictions of diabetes complications and mortality using hba1c variability: a 10-year observational cohort study. *Acta Diabetol.* 58, 171–180. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01605-6>
- Lee, T.-H., Huang, Y.-H., Su, T.-M., Chen, C.-F., Lu, C.-H., Lee, H.-L. et al., 2019. Predictive Factors of 2-Year Postoperative Outcomes in Patients with Spontaneous Cerebellar Hemorrhage. *J. Clin. Med.* 8, 818. <https://doi.org/10.3390/jcm8060818>
- Li, N., Tian, G.-W., Wang, Y., Zhang, H., Wang, Z.-H., Li, G., 2017. Prognostic Role of the Pretreatment C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Solid Cancers: A Meta-Analysis. *Sci. Rep.* 7, 41298. <https://doi.org/10.1038/srep41298>
- Li, Q., Warren, A.D., Qureshi, A.I., Morotti, A., Falcone, G.J., Sheth, K.N. et al., 2020. Ultra-Early Blood Pressure Reduction Attenuates Hematoma Growth and Improves Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Ann. Neurol.* 88, 388–395. <https://doi.org/10.1002/ana.25793>

- Limaye, K., Yang, J.D., Hinduja, A., 2016. Role of admission serum albumin levels in patients with intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol. Belg.* 116, 27–30. <https://doi.org/10.1007/s13760-015-0504-2>
- Löppönen, P., Qian, C., Tetri, S., Juvela, S., Huhtakangas, J., Bode, M.K. et al., 2014. Predictive value of C-reactive protein for the outcome after primary intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg.* 121, 1374–1379. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS132678>
- Lovelock, C.E., Molyneux, A.J., Rothwell, P.M., Oxford Vascular Study, 2007. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol.* 6, 487–493. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70107-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70107-2)
- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V. et al., 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380, 2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Lyden, P.D., Shuaib, A., Lees, K.R., Davalos, A., Davis, S.M., Diener, H.-C. et al., 2007. Safety and Tolerability of NXY-059 for Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 38, 2262–2269. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.472746>
- Marini, S., Morotti, A., Ayres, A.M., Crawford, K., Kourkoulis, C.E., Lena, U.K. et al., 2017. Sex differences in intracerebral hemorrhage expansion and mortality. *J. Neurol. Sci.* 379, 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.057>
- McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M. et al., ESC Scientific Document Group, 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 42, 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Mekic, M., Hadzigrabic, E., 2020. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody as a Predictor of Rheumatoid Arthritis Complications. *Med. Arch. Sarajevo Bosnia Herzeg.* 74, 183–186. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.183-186>
- Mendelow, A.D., Gregson, B.A., Fernandes, H.M., Murray, G.D., Teasdale, G.M., Hope, D.T. et al., STICH investigators, 2005. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *The Lancet* 365, 387–397. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17826-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17826-X)
- Mendelow, A.D., Gregson, B.A., Rowan, E.N., Murray, G.D., Gholkar, A., Mitchell, P.M., 2013. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *The Lancet* 382, 397–408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60986-1)
- Mengel, A., Stefanou, M.-I., Hadaschik, K.A., Wolf, M., Stadler, V., Poli, K. et al., 2020. Early Administration of Desmopressin and Platelet Transfusion for Reducing Hematoma Expansion in Patients with Acute Antiplatelet Therapy Associated Intracerebral Hemorrhage. *Crit. Care Med.* 48, 1009–1017. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004348>
- Morgenstern L. B., Hemphill J. C., Anderson C., Becker K., Broderick J. P., Connolly E. S. et al., 2010. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 41, 2108–2129. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181ec611b>

- Moullaali, T.J., Sato, S., Wang, X., Rabinstein, A.A., Arima, H., Carcel, C. et al., 2017. Prognostic significance of delayed intraventricular haemorrhage in the INTER-ACT studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 19–24. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311562>
- Murphy, S.JX., Werring, D.J., 2020. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Baltimore)*. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.002>
- Murray, C.J.L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A.D., Michaud, C. et al., 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380, 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- Naff, N., 1999. Intraventricular Hemorrhage in Adults. *Curr. Treat. Options Neurol.* 1, 173–178. <https://doi.org/10.1007/s11940-999-0001-0>
- Naff, N., Williams, M., Keyl, P.M., Tuhim, S., Bullock, M.R., Mayer, S. et al., 2011. Low-Dose rt-PA Enhances Clot Resolution in Brain Hemorrhage: The Intraventricular Hemorrhage Thrombolysis Trial. *Stroke J. Cereb. Circ.* 42, 3009–3016. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.610949>
- Naff, N.J., Tuhim, S., 1997. Intraventricular hemorrhage in adults: complications and treatment. *New Horiz. Baltim. Md* 5, 359–363.
- Nie, H., Hu, Y., Liu, N., Zhang, P., Li, G., Li, Y. et al., 2019. Apolipoprotein E Gene Polymorphisms Are Risk Factors for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr. Med. Sci.* 39, 111–117. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2007-5>
- Nieuwkamp, D.J., de Gans, K., Rinkel, G.J., Algra, A., 2000. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J. Neurol.* 247, 117–121. <https://doi.org/10.1007/pl00007792>
- Nilsson, O., Lindgren, A., Stahl, N., Brandt, L., Saveland, H., 2000. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69, 601–607. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.5.601>
- O'Donnell, M.J., Chin, S.L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H. et al., INTERSTROKE investigators, 2016. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Lond. Engl.* 388, 761–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
- Oh, T.K., Ji, E., Na, H., Min, B., Jeon, Y.-T., Do, S.-H. et al., 2018a. C-Reactive Protein to Albumin Ratio Predicts 30-Day and 1-Year Mortality in Postoperative Patients after Admission to the Intensive Care Unit. *J. Clin. Med.* 7, 39. <https://doi.org/10.3390/jcm7030039>
- Oh, T.K., Song, I.-A., Lee, J.H., 2018b. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci. Rep.* 8, 14977. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33361-7>
- Ophir, G., Amariglio, N., Jacob-Hirsch, J., Elkon, R., Rechavi, G., Michaelson, D.M., 2005. Apolipoprotein E4 enhances brain inflammation by modulation of the NF-kappaB signaling cascade. *Neurobiol. Dis.* 20, 709–718. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.05.002>
- Park, J.E., Chung, K.S., Song, J.H., Kim, S.Y., Kim, E.Y., Jung, J.Y. et al., 2018. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J. Clin. Med.* 7, 333. <https://doi.org/10.3390/jcm7100333>

- Park, J.S., Jang, H.G., 2022. Analysis of the association between location and patient prognosis in spontaneous intracerebral hemorrhage in the basal ganglia and thalamus: A retrospective single-center study. *Medicine (Baltimore)* 101, e32000. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032000>
- Passero, S., Burgalassi, L., D'Andrea, P., Battistini, N., 1995. Recurrence of Bleeding in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 26, 1189–1192. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.7.1189>
- Pinho, J., Costa, A.S., Araújo, J.M., Amorim, J.M., Ferreira, C., 2019. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *J. Neurol. Sci.* 398, 54–66. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.013>
- Pollack, C.V., Reilly, P.A., van Ryn, J., Eikelboom, J.W., Glund, S., Bernstein, R.A. et al., 2017. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N. Engl. J. Med.* 377, 431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
- Pong, V., Chan, K.-H., Chong, B.-H., Lui, W.-M., Leung, G.K.-K., Tse, H.-F. et al., 2012. Long-term outcome and prognostic factors after spontaneous cerebellar hemorrhage. *Cerebellum*. 11, 939–945. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0371-9>
- Poon, M.T.C., Fonville, A.F., Al-Shahi Salman, R., 2014. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 660–667. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306476>
- Prasad, K., Mendelow, A.D., Gregson, B., 2008. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000200.pub2>
- Qiu, J., Ye, H., Wang, J., Yan, J., Wang, J., Wang, Y., 2018. Antiplatelet Therapy, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 49, 1751–1754. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021789>
- Qureshi, A.I., Ezzeddine, M.A., Nasar, A., Suri, M.F.K., Kirmani, J.F., Hussein, H.M. et al., 2007. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am. J. Emerg. Med.* 25, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.07.008>
- Qureshi, A.I., Palesch, Y.Y., Barsan, W.G., Hanley, D.F., Hsu, C.Y., Martin, R.L. et al., 2016. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 375, 1033–1043. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603460>
- Qureshi, A.I., Tuhim, S., Broderick, J.P., Batjer, H.H., Hondo, H., Hanley, D.F., 2009. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [WWW Document]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105103441907>. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441907>
- Qureshi, A.I., Tuhim, S., Broderick, J.P., Batjer, H.H., Hondo, H., Hanley, D.F., 2001. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 344, 1450–1460. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441907>
- Rådberg, J.A., Olsson, J.E., Rådberg, C.T., 1991. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke* 22, 571–576. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.5.571>
- Rajapathy, S.K., Idris, Z., Kandasamy, R., Hieng, A.W.S., Abdullah, J.M., 2017. Inflammatory Biomarkers and Their Value in Predicting Survival and Outcome among Patients with Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Malays. J. Med. Sci. MJMS* 24, 51–65. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.3.7>

- Ranzani, O.T., Zampieri, F.G., Forte, D.N., Azevedo, L.C.P., Park, M., 2013. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PloS ONE* 8, e59321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059321>
- Rasras, S., Safari, H., Zeinali, M., Jahangiri, M., 2018. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in supratentorial deep-seated intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 174, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2018.08.017>
- Rodriguez-Luna, D., Piñeiro, S., Rubiera, M., Ribo, M., Coscojuela, P., Pagola, J. et al., 2013. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur. J. Neurol.* 20, 1277–1283. <https://doi.org/10.1111/ene.12180>
- Russell, M.W., Joshi, A.V., Neumann, P.J., Boulanger, L., Menzin, J., 2006. Predictors of hospital length of stay and cost in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 67, 1279–1281. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238349.28146.46>
- Sacco, S., Ornello, R., Degan, D., Tiseo, C., Pistoia, F., Carolei, A., 2016. Declining incidence of intracerebral hemorrhage over two decades in a population-based study. *Eur. J. Neurol.* 23, 1627–1634. <https://doi.org/10.1111/ene.13099>
- Samarasekera, N., Fonville, A., Lerpiniere, C., Farrall, A.J., Wardlaw, J.M., White, P.M. et al., 2015. Influence of Intracerebral Hemorrhage Location on Incidence, Characteristics, and Outcome. *Stroke* 46, 361–368. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007953>
- Sato, S., Arima, H., Hirakawa, Y., Heeley, E., Delcourt, C., Beer, R. et al., 2014. The speed of ultraearly hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 83, 2232–2238. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001076>
- Satopää, J., Meretoja, A., Koivunen, R.J., Mustanoja, S., Putaala, J., Kaste, M. et al., 2017. Treatment of intracerebellar haemorrhage: Poor outcome and high long-term mortality. *Surg. Neurol. Int.* 8, 272. https://doi.org/10.4103/sni.sni_168_17
- Schnell, O., Crocker, J.B., Weng, J., 2017. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. *J. Diabetes Sci. Technol.* 11, 611–617. <https://doi.org/10.1177/1932296816678263>
- Schols, A.M.R., Schreuder, F.H.B.M., van Raak, E.P.M., Schreuder, T.H.C.M.L., Rooyer, F.A., van Oostenbrugge, R.J. et al., 2014. Incidence of Oral Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage in the Netherlands. *Stroke* 45, 268–270. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003003>
- Schrag, M., Kirshner, H., 2020. Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 1819–1831. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.066>
- Schwab, S., Spranger, M., Schwarz, S., Hacke, W., 1997. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? *Neurology* 48, 1608–1613. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.6.1608>
- Scott, D.L., Wolfe, F., Huizinga, T.W., 2010. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 376, 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)
- Shang, F., Zhao, H., Cheng, W., Qi, M., Wang, N., Qu, X., 2021. Predictive Value of the Serum Albumin Level on Admission in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Front. Surg.* 8, 719226. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.719226>

- Singer, O.C., Sitzer, M., du Mesnil de Rochemont, R., Neumann-Haefelin, T., 2004. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 62, 1848–1849. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000125320.53244.fa>
- Specogna, A. V., Patten, S. B., Turin, T. C., Hill, M. D., 2014. Cost of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Canada During 1 Decade. *Stroke* 45, 284–286. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003276>
- Stein, M., Misselwitz, B., Hamann, G.F., Kolodziej, M.A., Reinges, M.H., Uhl, E., 2016. Defining Prolonged Length of Acute Care Stay for Surgically and Conservatively Treated Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Analysis. *Biomed Res Int.* 2016; doi: 10.1155/2016/9095263. Epub 2016 Mar 27. PMID: 27110572; PMCID: PMC4826712.
- Stein, M., Steiner, T., Misselwitz, B., Uhl, E., Reinges, M.H., 2016. The Very Old in Randomized Surgical Intracerebral Hemorrhage Trials. Limitations Induced by Upper Age Limits. *JNRT.* doi: 10.14302/issn.2470-5020.jnrt-16-980
- Stein, M., Luecke, M., Preuss, M., Boeker, D.-K., Joedicke, A., Oertel, M.F., 2010. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage with Ventricular Extension and the Grading of Obstructive Hydrocephalus: The Prediction of Outcome of a Special Life-Threatening Entity. *Neurosurgery* 67, 1243–1252. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181ef25de>
- Stein, M., Misselwitz, B., Hamann, G.F., Scharbrodt, W., Schummer, D.I., Oertel, M.F., 2012. Intracerebral Hemorrhage in the Very Old. *Stroke* 43, 1126–1128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.644716>
- Steiner, T., Poli, S., Griebe, M., Hüsing, J., Hajda, J., Freiburger, A. et al., 2016. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomized trial. *Lancet Neurol.* 15, 566–573. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00110-1)
- Steiner, T., Unterberg, A. et al., Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (zuletzt abgerufen am 04.01.2025)
- Sturgeon, J.D., Folsom, A.R., Longstreth, W.T., Shahar, E., Rosamond, W.D., Cushman, M., 2007. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke* 38, 2718–2725. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.487090>
- Teasdale, G., Jennett, B., 1974. Assessment Of Coma and Impaired Consciousness: A Practical Scale. *The Lancet* 304, 81–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- Terént, A., Asplund, K., Farahmand, B., Henriksson, K.M., Norrving, B., Stegmayr, B. et al., Riks-Stroke Collaboration, 2009. Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80, 881–887. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.169102>
- van Asch, C.J., Luitse, M.J., Rinkel, G.J., van der Tweel, I., Algra, A., Klijn, C.J., 2010. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 9, 167–176. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0)
- van Ginneken, V., Engel, P., Fiebach, J.B., Audebert, H.J., Nolte, C.H., Rocco, A., 2018. Prior antiplatelet therapy is not associated with larger hematoma volume

- or hematoma growth in intracerebral hemorrhage. *Neurol. Sci.* 39, 745–748. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3255-z>
- van Swieten, J.C., Koudstaal, P.J., Visser, M.C., Schouten, H.J., van Gijn, J., 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604–607. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
- Villacorta, H., Masetto, A.C., Mesquita, E.T., 2007. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 88, 585–589. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2007000500014>
- Wagner, I., Hauer, E.-M., Staykov, D., Volbers, B., Dörfler, A., Schwab, S. et al., 2011. Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution. *Stroke* 42, 1540–1545. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609479>
- Wang, Q., Huang, G., Chen, F., Hu, P., Ren, W., Luan, X. et al., 2020. Prediabetes is associated with poor functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Brain Behav.* 10, e01530. <https://doi.org/10.1002/brb3.1530>
- Wang, R., He, M., Ou, X., Xie, X., Kang, Y., 2020. CRP Albumin ratio is positively associated with poor outcome in patients with traumatic brain injury. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 195, 106051. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106051>
- Wang, X., Arima, H., Yang, J., Zhang, S., Wu, G., Woodward, M. et al., INTERACT2 Investigators, 2015. Mannitol and Outcome in Intracerebral Hemorrhage: Propensity Score and Multivariable Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial 2 Results. *Stroke* 46, 2762–2767. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009357>
- Weimar, C., Weber, C., Wagner, M., Busse, O., Haberl, R.L., Lauterbach, K.W. et al., 2003. Management Patterns and Health Care Use after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 15, 29–36. <https://doi.org/10.1159/000067119>
- Wu, T.Y., Putaala, J., Sharma, G., Strbian, D., Tatlisumak, T., Davis, S.M. et al., 2017. Persistent Hyperglycemia Is Associated With Increased Mortality After Intracerebral Hemorrhage. *J. Am. Heart Assoc.* 6, e005760. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005760>
- Xu, L.B., Yue, J.K., Korley, F., Puccio, A.M., Yuh, E.L., Sun, X. et al., TRACK-TBI Investigators, 2021. High-Sensitivity C-Reactive Protein is a Prognostic Biomarker of Six-Month Disability after Traumatic Brain Injury: Results from the TRACK-TBI Study. *J. Neurotrauma* 38, 918–927. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7177>
- Yang, W.-S., Shen, Y.-Q., Zhang, X.-D., Zhao, L.-B., Wei, X., Xiong, X. et al., 2021. Hydrocephalus Growth: Definition, Prevalence, Association with Poor Outcome in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care* 35, 62–71. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01140-w>
- Yang, X., Ren, W., Zu, H., Dong, Q., 2014. Evaluate the serum cortisol in patients with intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 123, 127–130. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.05.019>
- Yeh, S.-J., Tang, S.-C., Tsai, L.-K., Jeng, J.-S., 2014. Pathogenetical subtypes of recurrent intracerebral hemorrhage: designations by SMASH-U classification system. *Stroke* 45, 2636–2642. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005598>
- Zacchetti, L., Magnoni, S., Di Corte, F., Zanier, E.R., Stocchetti, N., 2015. Accuracy of intracranial pressure monitoring: systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Lond. Engl.* 19, 420. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1137-9>

- Zahuranec, D.B., Brown, D.L., Lisabeth, L.D., Gonzales, N.R., Longwell, P.J., Smith, M.A. et al., 2007. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 68, 1651–1657. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000261906.93238.72>
- Zahuranec, D.B., Morgenstern, L.B., Sánchez, B.N., Resnicow, K., White, D.B., Hemphill, J.C., 2010. Do-not-resuscitate orders and predictive models after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 75, 626–633. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ed9cc9>
- Zhang, D., Yan, H., Wei, Y., Liu, X., Zhuang, Z., Dai, W. et al., 2019. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Correlates with Disease Severity and Predicts Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Front. Neurol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01186>
- Zheng, J., Yu, Z., Ma, L., Guo, R., Lin, S., You, C. et al., 2018. Association Between Blood Glucose and Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 114, e756–e765. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.077>
- Ziai, W.C., Carhuapoma, J.R., 2018. Intracerebral Hemorrhage. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 24, 1603. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000672>
- Ziai, W.C., Melnychuk, E., Thompson, C.B., Awad, I., Lane, K., Hanley, D.F., 2012. Occurrence and impact of intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Crit. Care Med.* 40, 1601–1608. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318241e380>
- Ziai, W.C., Torbey, M.T., Naff, N.J., Williams, M.A., Bullock, R., Marmarou, A. et al., 2009. Frequency of Sustained Intracranial Pressure Elevation during Treatment of Severe Intraventricular Hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 27, 403–410. <https://doi.org/10.1159/000209241>

11 Publikationsverzeichnis

11.1 Originalarbeiten

1. Bender M, **Haferkorn K**, Friedrich M, Uhl E, Stein M. Impact of Early C-Reactive Protein/Albumin Ratio on Intra-Hospital Mortality Among Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2020; 9:1236. doi: 10.3390/jcm9041236.
2. Bender M, **Haferkorn K**, Tajmiri-Gondai S, Uhl E, Stein M. Fibrinogen to Albumin Ratio as Early Serum Biomarker for Prediction of Intra-Hospital Mortality in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2022; 11:4214. doi: 10.3390/jcm11144214.
3. Bender M, **Haferkorn K**, Nagl J, Uhl E, Stein M. Serum Lactate as Serum Biomarker for Cardiopulmonary Parameters within the First 24 Hours after a Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12:2414. doi: 10.3390/diagnostics12102414.
4. Bender M, **Haferkorn K**, Tajmiri-Gondai S, Stein M, Uhl E. Serum Urea-to-Albumin Ratio Is an Independent Predictor of Intra-Hospital Mortality in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2023; 12:3538. doi: 10.3390/jcm12103538.
5. Bender M, Friedrich M, Voigtmann H, **Haferkorn K**, Uhl E, Stein M. Impact of Serum Lactate as an Early Serum Biomarker for Cardiopulmonary Parameters within the First 24 Hours of Intensive Care Unit Treatment in Patients with Isolated Traumatic Brain Injury. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13:1777. doi: 10.3390/diagnostics13101777

11.2 Vorträge und Poster

Haferkorn K, Bender M, Uhl E, Stein M

Verbesserte Prädiktion der intrahospitalen Mortalität durch eine Kombination des ICH-Scores mit der CRP/Albumin-Ratio bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung. 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Göttingen, 09.06. – 12.06.2024

Bender M, **Haferkorn K**, Stein M, Uhl E.

Die Harnstoff/Kreatinin-Ratio als frühzeitiger Biomarker für ein schlechtes Outcome bei neurochirurgischen Patienten mit spontaner Kleinhirnblutung.

22. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI) 29.11.2023 – 01.12.2023, Hamburg, Germany. https://www.divi23.de/images/2023/Dokumente/DIVI23_Abstract_Book_klein.pdf

Haferkorn K, Bender M, Uhl E.

Cluster like occurrence of three children with intracranial subdural empyemas and severe encephalitis originating from frontal sinusitis.

Annual Congress of the European Association of Neurosurgical Societies (EANS), Barcelona, 24.09.2023 – 28.09.2023.

Haferkorn K, Stein M, Uhl E, Bender M.

Lactate as an early serum biomarker for cardiopulmonary parameters within the first 24 hours in patients with isolated traumatic brain injury.

Annual Congress of the European Association of Neurosurgical Societies (EANS), Barcelona, 24.09.2023 – 28.09.2023

Tajmiri-Gondai S, **Haferkorn K**, Gött H, Stein M, Uhl E, Bender M.
Einfluss der initialen Harnstoff/Albumin-Ratio auf die intra-hospitale Mortalität bei neurochirurgischen Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung.
40. Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM 2023), 20.01.2023 - 22.01.2023, Berlin, Germany.
Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung und Plexus 2023; 1:10.

Haferkorn K, Stein M, Uhl E, Bender M.
Laktat als frühzeitiger Serum-Biomarker für kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma
Sektionstage der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, 27.10.2022, Leipzig. Germany

Haferkorn K, Friedrich M, Stein M, Uhl E, Bender M.
Serum Biomarkers for Risk Assessment of Intra-Hospital Mortality in Intensive Care Unit treated Patients with Isolated Traumatic Brain Injury.
15th International Neurotrauma Symposium (INTS 2022), 10.07.2022 – 13.07.2022, Berlin, Germany.

Bender M, **Haferkorn K**, Gött H, Stein M, Uhl E.
Impact of Initial Fibrinogen/Albumin Ratio on Intrahospital Mortality of Patients with Spontaneous Intracerebral Haemorrhage.
73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Köln, 29.05.-01.06.2022. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2022. doi: 10.3205/22dgnc422

Haferkorn K, Stein M, Uhl E, Bender M.
Frühzeitige Prädiktion für das intrahospitale Outcome bei Patienten mit intrazerebraler Blutung. 39. Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM 2022), 20.01.2022 - 22.01.2022, Ludwigsburg, Germany.
Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung und Plexus 2023; 1:10.

Haferkorn K, Stein M, Friedrich M, Uhl E, Bender M.
Frühzeitige Prädiktoren für eine prolongierte intensivmedizinische Therapie bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung.
21. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI) 01.12.2021 – 03.12.2021, Hamburg, Germany. <https://www.divi.de/kongress/kongressbeitraege-vortraege-intensivmedizin/kongress-hauptprogramme-archiv/2021-abstractbuch>

Friedrich M, Stein M, **Haferkorn K**, Uhl E, Bender M.
Prädiktoren für die Notwendigkeit einer prolongierten intensivmedizinischen Behandlung bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirntrauma.
21. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI) 01.12.2021 – 03.12.2021, Hamburg, Germany. <https://www.divi.de/kongress/kongressbeitraege-vortraege-intensivmedizin/kongress-hauptprogramme-archiv/2021-abstractbuch>

12 Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder ich habe diese nachstehend spezifiziert.

Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, ist als solches kenntlich gemacht worden. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zur Fertigstellung meiner Doktorarbeit ihren Beitrag geleistet haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Stein für die wertvolle, stets hilfreiche fachliche Unterstützung und Begleitung.

Ein großes Dankeschön geht ebenfalls an Prof. Dr. Uhl und PD Dr. Bender, die mit ihrer je ganz eigenen Art der Motivation und Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meiner Mutter Gabriele Haferkorn sowie meinen Freundinnen Friederike Hippe, Julia Schöpe, Ellen Drescher und Jenny Gergs für ihr Mitfeiern und die vielseitige emotionale Unterstützung.