

Aus der Klinik für Neurochirurgie
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl

Serumbiomarker in der neurochirurgischen Intensivmedizin

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
des Fachbereiches Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Dr. med. Michael Karl Friedrich Bender

Gießen 2023

Die folgende kumulative Habilitationsschrift setzt sich mit dem Nutzen verschiedener Serumbiomarkern hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie sowie der CRP/Albumin-Ratio zur Prädiktion der intra-hospitalen Mortalität bei neurochirurgischen Patienten mit zerebralen Verletzungen auseinander. Ihr liegen nachfolgende 5 Originalarbeiten zugrunde:

- Troponin I als frühzeitiger Biomarker hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden nach nicht traumatischer Subarachnoidalblutung bei Intensivpatienten. *Bender M, Stein M, Uhl E, Reinges MHT. Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients. J Intensive Care Med. 2020a;35:1368-1373 (A1).*
- Serumcortisol als frühzeitiger Biomarker hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden bei Intensivpatienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. *Bender M, Stein M, Uhl E, Reinges MHT. Serum Cortisol as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients. J Intensive Care Med. 2020b;35:1173-1179 (A2).*
- Troponin I als frühzeitiger Biomarker hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma. *Bender M, Stein M, Schoof B, Kolodziej MA, Uhl E, Schöller K. Troponin I as an early biomarker of cardiopulmonary parameters during the first 24 h of intensive care unit treatment in isolated traumatic brain injury patients. Injury. 2020c;51:1189-1195 (A3).*
- Frühzeitige Serumbiomarker zur intensivmedizinischen Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden bei Patienten mit intrazerebraler Blutung. *Bender M, Naumann T, Uhl E, Stein M. Early Serum Biomarkers for Intensive Care Unit Treatment within the First 24 Hours in Patients with Intracerebral Hemorrhage. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2021;82:138-146 (A4).*
- Einfluss der frühzeitigen C-reaktiven Protein/Albumin-Ratio auf die intra-hospitale Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung. *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. 2020d;9:1236 (A5).*

Die Habilitationsschrift umfasst die Hintergründe und Zielsetzungen dieser Publikationen (Kapitel 1, Einleitung), diskutiert ihre relevanten Ergebnisse (Kapitel 2, Diskussion) und eröffnet einen Zukunftsausblick zum Nutzen von Serumbiomarkern in der neurochirurgischen Intensivmedizin (Kapitel 3, zusammenfassende Darstellung und Zukunftsausblick). Abschließend werden in Kapitel 4 die jeweiligen Originalarbeiten mit einer kurzen Zusammenfassung vorgestellt.

1. Einführung.....	7
1.1 Neurochirurgische Intensivmedizin bei spezifischen Erkrankungen.....	8
1.1.1 Neurochirurgische Intensivmedizin bei spontaner Subarachnoidalblutung	8
1.1.1.1 Epidemiologie.....	8
1.1.1.2 Ätiologie und Diagnostik.....	8
1.1.1.3 Therapie.....	9
1.1.1.4 Zerebraler Vasospasmus	9
1.1.1.5 Endokrinologische und kardiopulmonale Komplikationen	10
1.1.1.6 Prognose und Ausblick.....	12
1.1.2 Neurochirurgische Intensivmedizin bei Schädel-Hirn-Trauma	13
1.1.2.1 Epidemiologie.....	13
1.1.2.2 Ätiologie und Diagnostik.....	13
1.1.2.3 Therapie.....	13
1.1.2.4 Kardiopulmonale Komplikationen	15
1.1.2.5 Prognose und Ausblick.....	15
1.1.3 Neurochirurgische Intensivmedizin bei intrazerebraler Blutung	16
1.1.3.1 Epidemiologie.....	16
1.1.3.2 Ätiologie und Diagnostik.....	16
1.1.3.3 Therapie.....	17
1.1.3.4 Kardiopulmonale Komplikationen	18
1.1.3.5 Prognose und Ausblick.....	18
1.2 Serumbiomarker.....	19
1.2.1 Definition und Anforderungen.....	19
1.2.2 Der Nutzen von Serumbiomarker in der neurochirurgischen Intensivmedizin	20
1.2.3 Spezielle Serumbiomarker	20
1.2.3.1 Troponin I.....	20
1.2.3.2 Serumcortisol	21
1.2.3.3 C-reaktives Protein/Albumin-Ratio.....	22
1.3 Zusammenfassung und Ziele der eigenen Forschungsthematik.....	24
2. Diskussion.....	26
2.1 Diskussion der Methoden	26
2.2 Einfluss der Serumbiomarker TNI und Cortisol auf kardiopulmonale Funktionsparameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie bei neurochirurgischen Patienten mit intrakraniellen Blutungen und SHT.....	27

2.2.1	Troponin I als frühzeitiger Biomarker für kardiopulmonale Funktionsparameter innerhalb der ersten 24 Stunden bei neurochirurgischen Intensivpatienten nach nicht traumatischer Subarachnoidalblutung (A1, Bender et al., 2020a)	27
2.2.2	Cortisol und TNI als frühzeitige Serumbiomarker hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter bei neurochirurgischen Intensivpatienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (A2, Bender et al., 2020b).....	29
2.2.3	TNI als frühzeitiger Biomarker hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma (A3, Bender et al. 2020c)	31
2.2.4	Der Nutzen frühzeitiger Serumbiomarker zur intensivmedizinischen Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung (A4, Teil 1; Bender et al., 2021)	32
2.3	Der Einfluss von Serumbiomarkern auf die intrahospitale Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung	34
2.3.1	Der Einfluss von Serumbiomarkern auf die intra-hospitale Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung (A4, Teil 2; Bender et al., 2021)	34
2.3.2	Einfluss der C-reaktiven Protein/Albumin-Ratio auf die intra-hospitale Mortalität bei Patienten mit intrazerebraler Blutung (A5, Bender et al., 2020d)	36
3.	Zusammenfassende Darstellung und Zukunftsaussicht	39
4.	Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik	43
4.1	Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients (A1).....	43
4.1.1	Zusammenfassung.....	43
4.1.2	Originalpublikation.....	44
4.2	Serum Cortisol as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients (A2).....	50
4.2.1	Zusammenfassung.....	50
4.2.2	Originalpublikation.....	51
4.3	Troponin I as an early biomarker of cardiopulmonary parameters during the first 24 h of intensive care unit treatment in isolated traumatic brain injury patients (A3)	58
4.3.1	Zusammenfassung.....	58
4.3.2	Originalpublikation.....	59
4.4	Serum Biomarkers for Intensive Care Unit Treatment within the First 24 Hours in Patients with Intracerebral Hemorrhage (A4)	66
4.4.1	Zusammenfassung.....	66
4.4.2	Originalpublikation.....	68
4.5	Impact of Early C-Reactive Protein/Albumin-Ratio on Intra-Hospital Mortality Among Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage (A5)	77

Inhaltsverzeichnis

4.5.1 Zusammenfassung.....	77
4.5.2 Originalpublikation.....	78
5. Abkürzungsverzeichnis.....	91
6. Referenzen.....	92
7. Danksagung	113
8. Ehrenwörtliche Erklärung.....	114

1. Einführung

Die neurochirurgische Intensivmedizin umfasst neben der Überwachung und Behandlung von Patienten nach elektiven intrakraniellen und spinalen Eingriffen insbesondere die Akuttherapie von Notfallpatienten. Ein Großteil dieser Notfallpatienten wird aufgrund einer intrakraniellen Blutung oder eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT), entweder nach einer operativen Versorgung oder primär zur konservativen Therapie, intensivmedizinisch betreut. Aufgrund der hohen Morbidität sowie Mortalität von intrakraniellen Blutungen bzw. von SHT sollte eine frühzeitige und spezifische intensivmedizinische Therapie erfolgen (Hemphill et al., 2015; Kundra et al., 2014; Lehmann et al., 2001; Pandey et al., 2015; van Asch et al., 2010). Die primäre Schädigung des Gehirnes, die durch die intrakranielle Blutung bzw. das Trauma verursacht wird, ist therapeutisch nicht zu beeinflussen, sodass die Ansatzpunkte der neurochirurgischen Intensivmedizin in der Vermeidung einer sekundären Hirnschädigung liegen. Grundlegende Aspekte umfassen hierbei neben der kardiopulmonalen Stabilisierung der Patienten, die Vermeidung eines erhöhten intrakraniellen Druckes (ICP), eines erniedrigten zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) sowie einer systemischen Hypoxämie und Hypotonie. Insbesondere die ersten 24 Stunden nach zerebraler Blutung bzw. Trauma werden als vulnerable Phase bezeichnet, in der kardiopulmonale Komplikationen zu einer Reduktion des CPP sowie der zerebralen Sauerstoffversorgung führen können. Eine potentielle Möglichkeit zur frühzeitigen Detektion von Patienten mit erhöhtem Risiko für einen gesteigerten Bedarf an hämodynamischer Unterstützung innerhalb der ersten 24 Stunden liegt im Einsatz von Serumbiomarkern, wie dem Herzenzym Troponin I (TNI) oder dem Stresshormon Cortisol. Ein weiterer wesentlicher Aspekt der neurochirurgischen Intensivmedizin ist die frühzeitige Prädiktion der intra-hospitalen Mortalität und somit der Festlegung intensivmedizinischer Maßnahmen sowie der Beratung der Patienten und Angehörigen. Dies könnte durch die Anwendung von Serumbiomarkern, wie der C-reaktives Protein (CRP)/Albumin-Ratio, optimiert werden. Die CRP/Albumin-Ratio ist ein etablierter Serumbiomarker zur Prädiktion des Outcomes sowie der Mortalität bei Patienten auf internistischen sowie allgemeinen chirurgischen Intensivstationen, wenngleich dessen Nutzen für Patienten in der neurochirurgischen Intensivmedizin noch weitgehend unbekannt ist (Kim et al., 2015; Oh et al., 2018a; Park et al., 2018; Ranzani et al., 2013). Durch die Bestimmung von spezifischen Serumbiomarkern im Rahmen der initialen Labordiagnostik bei Aufnahme könnten diese, als sogenannte frühzeitige Serumbiomarker, die weitere Therapieplanung beeinflussen.

In der vorliegenden Habilitationsschrift soll der Nutzen verschiedener Serumbiomarker wie TNI und Cortisol innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie sowie die CRP/Albumin-Ratio zur Prädiktion der intra-hospitalen Mortalität bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen und SHT behandelt werden.

1.1 Neurochirurgische Intensivmedizin bei spezifischen Erkrankungen

Im folgenden Kapitel sollen die therapeutischen Besonderheiten der neurochirurgischen intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit Subarachnoidalblutung, intrazerebraler Blutung sowie SHT erläutert werden.

1.1.1 Neurochirurgische Intensivmedizin bei spontaner Subarachnoidalblutung

1.1.1.1 *Epidemiologie*

Die spontane Subarachnoidalblutung ist für ca. 5 % aller Schlaganfälle verantwortlich und erreicht in Mitteleuropa und in den Vereinigten Staaten von Amerika eine jährliche Inzidenz von 6–9/100 000 Einwohner (Feigin et al., 2009; Sakowitz et al., 2015).

1.1.1.2 *Ätiologie und Diagnostik*

Die häufigste Ursache der spontanen, nicht traumatischen Subarachnoidalblutung ist die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas. Seltener Ursachen sind die perimesenzephalische Subarachnoidalblutung, durch Ruptur eines venösen Gefäßes hervorgerufen, die kortikale Subarachnoidalblutung, zumeist auf Grundlage eines zerebralen Vasokonstriktionssyndroms oder einer Amyloidangiopathie, sowie einer Subarachnoidalblutung aufgrund pathologischer Gefäßmalformationen (z. B. arteriovenöse Fisteln), Tumoren, Gefäßdissektionen oder venösen Thrombosen (Ducros et al., 2010; Raposo et al., 2011; Sakowitz et al., 2015). Mit bis zu 80 % ist der vordere Kreislauf des Circulus arteriosus Willisii die häufigste Lokalisation rupturierter Aneurysmen. Bei klinischem Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung ist die kraniale Computertomographie das diagnostische Verfahren der Wahl. Zu beachten ist dabei jedoch, dass bei einer sehr kleinen Subarachnoidalblutung oder einer extrem kurzen Latenz zwischen Iktus der Blutung und der apparativen Diagnostik die kraniale Computertomographie einen negativen Befund aufweisen kann, sodass bei persistierendem klinischem Verdacht eine Lumbalpunktion indiziert ist (Martin et al., 2015). Dem bildmorphologischen Nachweis einer Subarachnoidalblutung sollte zur weiterführenden Diagnostik eine Gefäßdarstellung mittels digitaler Subtraktionsangiographie oder Computertomographie-gestützter Angiographie erfolgen (De Oliveira et al., 2014). Die radiologische Einteilung der Subarachnoidalblutung erfolgt nach Fisher sowie nach der modifizierten Fisher-Graduierung (Fisher et al., 1980; Frontera et al., 2006). Demgegenüber werden zur klinischen Klassifikation des Schweregrades und der Prognoseabschätzung von Patienten mit Subarachnoidalblutung die Einteilungen nach Hunt und Hess sowie der World-Federation-of-Neurosurgical-Societies (WFNS)-Score verwendet (Hunt et al., 1968; Rosen et al., 2005).

1.1.1.3 *Therapie*

In der Akutphase nach Subarachnoidalblutung stehen, neben der Sicherung der Vitalfunktionen, die Behandlung eines akuten Hydrozephalus, intrakranieller Hämatom sowie die Vermeidung einer Aneurysma-Reruptur im Fokus. Weiterführend sind die Behandlungen eines evidenten Vasospasmus sowie endokrinologischer und kardiopulmonaler Komplikationen von grundlegender Bedeutung.

Das lebensbedrohliche Vorliegen eines akuten Hydrozephalus kann schnell durch die Anlage einer externen Liquordrainage therapiert werden. Bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung mit raumforderndem intrazerebralem Hämatom, insbesondere bei vorliegender oder beginnender Herniation, sollten, sofern möglich, die Okklusion des Aneurysmas und die Hämatomevakuierung in gleicher Operation erfolgen (Raabe et al., 2005). Direkt nach der Ruptur des Aneurysmas folgt ein massiver Anstieg des ICP, wodurch die akute aneurysmatische Blutung zunächst zum Stillstand kommt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Abnahme des ICP, wodurch die Gefahr einer Aneurysma-Reruptur wieder zunimmt. Die Inzidenz einer Aneurysma-Reruptur beträgt in den ersten 24 Stunden bis zu 4 % (Kundra et al., 2014). Aufgrund der hohen Letalität von bis zu 90 % durch eine Zweitblutung nach Reruptur des Aneurysmas sollte dessen Versorgung innerhalb von 72 Stunden erfolgen (Kundra et al., 2014; Mahaney et al., 2011; Qian et al., 2014). Bis zur Okklusion des Aneurysmas sind, neben den Basismaßnahmen der neurochirurgischen Intensivmedizin, ein aggressives Blutdruckmanagement mit Zielwerten des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) von 60–90 mmHg sowie die Vermeidung von Blutdruckspitzen > 160 mmHg elementar (Raabe et al., 2005). Weiterführend ist auf eine ausreichende Analgesie, vegetative Abschirmung und Reduktion von Angst- und Agitationszuständen zu achten. Grundlegend stehen zur Okklusion eines zerebralen Aneurysmas die chirurgische sowie die endovaskuläre Versorgung zur Verfügung. Auf der Grundlage prospektiver-randomisierter Studien sowie deren Langzeitergebnisse sind beide Therapieoptionen als etablierte Verfahren anzusehen, sodass für jeden Patienten ein individuelles und interdisziplinäres Behandlungskonzept zwischen Neurochirurgen und Neuroradiologen erarbeitet werden sollte (Molyneux et al., 2015; Spetzler et al., 2015).

1.1.1.4 *Zerebraler Vasospasmus*

Eine große intensivmedizinische Herausforderung bei Patienten mit Subarachnoidalblutung ist die Therapie des zerebralen Vasospasmus, der zumeist ab dem dritten Tag nach Iktus auftritt und über einen Höhepunkt an den Tagen 6 bis 8 im Laufe der zweiten Woche zwischen den Tagen 14 und 21 abklingt (Weir et al., 1978). Der zerebrale Vasospasmus kann durch eine Hypoperfusion mit möglicher konsekutiver Sauerstoffminderversorgung zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie führen. Die pathophysiologische Entstehung des zerebralen

Vasospasmus ist noch nicht vollständig geklärt. Aktuell werden aufgrund experimenteller Untersuchungen verschiedene Hypothesen unterstützt, die den spasmogenen Einfluss des zirkulierenden Oxyhämoglobins auf die glatte Gefäßmuskulatur beschreiben. Dieser Effekt kann durch Abbauprodukte des Bilirubins verstärkt werden (Clark et al., 2006). Anzunehmen ist jedoch, dass weitere inflammatorische (Mediator-vermittelt, z. B. durch Substanz P), vaskuläre (z. B. Mikrothrombosen) und/oder elektrophysiologische Phänomene (z.B. cortical spreading depression) synergistisch oder additiv zur reinen mechanischen Vasokonstriktion auftreten und zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie beitragen (Dreier et al., 2011; Macdonald et al., 2007). Diese Hypothese wird auch dadurch gestützt, dass bei ca. 70 % aller Patienten angiographisch ein Vasospasmus nachweisbar ist, wenngleich nur 20–30 % klinische Symptome ausbilden (Fisher et al., 1977; Sakowitz et al., 2015).

Typische Symptome sind neben einer Vigilanzminderung zumeist definiert als Abfall von ≥ 2 Punkten im Glasgow-Coma-Scale (GCS) Score, die Ausbildung fokaler neurologischer Defizite wie beispielsweise einer Hemiparese oder Aphasie. Aufgrund der Heterogenität in Bezug auf den Begriff Vasospasmus, der angiographisch, dopplersonographisch, klinisch etc. definiert werden kann, ist die Bezeichnung delayed cerebral ischemia (DCI) für das Auftreten klinischer Symptome aufgrund einer zerebralen Hypoperfusion etabliert worden (Connolly et al., 2012; Vergouwen et al., 2010b). In der klinischen Routine wird zur Detektion eines Vasospasmus zumeist die bettseitig verfügbare transkranielle Dopplersonographie, unter Verwendung des Lindegaard-Index, angewendet (Bender et al., 2020e; Steiner et al., 2013; Wermer et al., 2005). Weiterführend besteht zur frühzeitigen Detektion einer zerebralen Ischämie die Möglichkeit eines erweiterten Neuromonitorings, wenngleich der therapeutische Nutzen hinsichtlich eines verbesserten Outcomes nach wie vor unklar ist. Die spezifische Therapie des Vasospasmus umfasst die Applikation von Nimodipin und/oder die Einleitung einer induzierten Hypertonie, die in Abhängigkeit der vorliegenden Blutflussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie sowie des klinischen Zustandes des Patienten mit Zielwerten bis 200 mmHg systolisch bzw. CPP-Werten von 90–120 mmHg realisiert wird (Huttner et al., 2018; Sakowitz et al., 2015). Bei Versagen der konservativen Therapie stehen die interventionellen Möglichkeiten der intraarteriellen Applikation von Vasodilatoren oder einer Angioplastie zur Verfügung, wenngleich die Evidenz dieser Therapieverfahren auf kleinen Fallserien basiert (Hänggi et al., 2008; Polin et al., 2000).

1.1.1.5 *Endokrinologische und kardiopulmonale Komplikationen*

Weiterführend kann es im Rahmen einer Subarachnoidalblutung zu endokrinologischen sowie kardiopulmonalen Komplikationen kommen. Endokrinologische Komplikationen umfassen das Auftreten eines zerebralen Salzverlustsyndroms, das Syndrom der inadäquaten Sekretion des anti-diuretischen Hormons (SIADH) oder eines Diabetes insipidus (Rose et al., 2011). Die

1. Einleitung

Therapie des zerebralen Salzverlustsyndroms beinhaltet die Applikation von Fludrocortison sowie eine Volumensubstitution. Der Diabetes insipidus kann durch die Gabe von Desmopressin behandelt werden, während für die Therapie des SIADH eine Flüssigkeitsrestriktion sowie gegebenenfalls eine Natriumsubstitution erfolgen sollte.

Bekannte neurogen-getriggerte kardiopulmonale Komplikationen, die frühzeitig nach Subarachnoidalblutung auftreten können, sind polymorphe Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, eine Kardiomyopathie sowie das neurogene Lungenödem, welche mit einer Erhöhung kardialer Serumbiomarker wie z.B. Troponin einhergehen können (Jeon et al., 2009; Kono et al., 1994; Lee et al., 2006; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Parekh et al., 2000; Ramappa et al., 2008). Die pathophysiologischen Ursachen dieser reversiblen kardiopulmonalen Komplikationen sind noch nicht hinreichend verstanden (Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017). Charakteristischerweise sind in der Koronarangiographie keine ursächlichen pathologisch-strukturellen Veränderungen nachweisbar. Unter der Annahme des Konzeptes des ‚autonomen Sturmes‘ folgt auf eine zerebrale Schädigung die Aktivierung des autonomen Nervensystems mit gesteigerter Aktivität des sympathikoadrenalen Systems mit exzessiver systemischer Katecholaminfreisetzung. Diese überschießende Dysregulation kann zu EKG-Veränderungen sowie erhöhten Plasmaspiegeln von kardialen Serumbiomarkern wie TNI führen (Jeon et al., 2009; Kono et al., 1994; Lee et al., 2006; Naidech et al., 2005; Parekh et al., 2000; Ramappa et al., 2008). Weiterführend kann sich eine akute Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (cardiac stunning) ausbilden (Kerro et al., 2017). Pathophysiologisch wird eine koronare Hypoperfusion mit konsekutiven myokardialen Nekrosen im Bereich kardialer Nervenendigungen als Folge der exzessiven Aktivierung des sympathischen Nervensystems angenommen (Jeon et al., 2009; Parekh et al., 2000). Diese Hypothese wird gestützt durch die histologische Vergleichbarkeit der Myokardschädigungen nach experimenteller Katecholaminapplikation sowie zerebraler Schädigung (Oppenheimer et al., 1990). Weiterführend kann sich infolge des erhöhten Sympathikotonus innerhalb weniger Stunden ein neurogenes Lungenödem entwickeln (Šedý et al., 2015). Pathophysiologisch wird neben eines erhöhten pulmonalvenösen Druckes mit konsekutiv erhöhten transkapillären Druckgradienten gleichfalls eine erhöhte kapilläre und alveoläre Permeabilität (capillary stress failure) angenommen (Busl et al., 2015; Nastasovic et al., 2017; Rose et al., 2011). Klinisch ist das neurogene Lungenödem durch einen Proteinkoeffizienten von Lungenödem zu Serum von $> 0,6$ gekennzeichnet. Bei synoptischem Vorliegen mit einem cardiac stunning entwickelt sich ein Mischbild aus kardialem und neurogenem Lungenödem. Diese zerebral getriggerten kardiopulmonalen Komplikationen können sich gleichfalls in der Frühphase der Therapie von Patienten mit intrazerebraler Blutung sowie SHT manifestieren und zu einer Verschlechterung

des CPP, des zerebralen Blutflusses (CBF) sowie des zerebralen Metabolismus führen (El-Menyar et al., 2017; Hemphill et al., 2015).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei 20–40 % der Patienten nach nicht traumatischer Subarachnoidalblutung eine Erhöhung von TNI nachweisbar ist, wenngleich der Einfluss auf Outcome und Mortalität kontrovers diskutiert wird (Banki et al., 2005; Gupte et al., 2013; Jeon et al., 2009; Naidech et al., 2005; Parekh et al., 2000; Schuiling et al., 2005; Tung et al., 2004; Zhang et al., 2015). Insbesondere bei der Koexistenz von EKG-Veränderungen sowie erhöhten TNI-Werten besteht die Gefahr, dass diese Patienten unter dem Verdacht einer myokardialen Ischämie einer Koronarangiographie zugeführt werden, wodurch die Diagnosestellung und die spezifische Therapieeinleitung verzögert werden. Im Rahmen dieser akuten kardialen und systemischen Stressreaktion kann es zu einer erhöhten Freisetzung des Stresshormons Cortisol aus der Nebennierenrinde kommen. Dieses könnte als indirekter Indikator für myokardialen Stress innerhalb der ersten 24 Stunden nach Subarachnoidalblutung verwendet werden. Diese Hypothese wird durch eine Studie von July et al., (2012) unterstützt, in der eine Assoziation eines erhöhten Cortisolspiegels mit EKG-Veränderungen bei operativ versorgten Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung nachgewiesen werden konnte. Der Zusammenhang von Serumcortisolspiegeln und Schweregrad der Blutung sowie dem Outcome von Patienten nach Subarachnoidalblutung wird konträr diskutiert (Bendel et al., 2008; Poll et al., 2010). Aktuell ist noch unklar, ob ein Zusammenhang zwischen einer initialen Erhöhung des kardialen Serumbiomarkers TNI sowie dem Serumspiegel des Stresshormons Cortisol und kardiopulmonalen Parametern innerhalb der ersten 24 Stunden besteht.

1.1.1.6 *Prognose und Ausblick*

Ungeachtet der kontinuierlichen Verbesserung der operativen und interventionellen Versorgungsmöglichkeiten sowie der intensivmedizinischen Therapie ist die Subarachnoidalblutung in Deutschland nach wie vor mit einer hohen Morbidität sowie einer Krankenhausmortalität von 15 % assoziiert (Sakowitz et al., 2015). Insgesamt können nur ca. 30 % aller Patienten nach einer Subarachnoidalblutung wieder selbstständig ihren Alltag bewältigen, sodass zunehmend an der Entwicklung von frühzeitigen und unkompliziert bestimmbar prognoseparametern geforscht wird (Kundra et al., 2014). Die Prognoseabschätzung der Patienten erfolgt aktuell zumeist auf Grundlage der initialen Hunt- und-Hess-Klassifikation sowie des WFNS-Scores und dem Auftreten von frühzeitigen subarachnoidalen Nachblutungen, kardiopulmonalen Komplikationen, zerebralen Vasospasmen, einer DCI sowie vasospastischen Infarkten (Bender et al., 2020e; Naidech et al., 2015; Nastasovic et al., 2017; Sakowitz et al., 2015). Weiterführend wurden zusätzliche Scoringssysteme zur Prognoseabschätzung entwickelt, wie beispielsweise der Functional-

Recovery-Expected-after-Subarachnoid-Hemorrhage (FRESH)-Score, wenngleich dessen Anwendung aufgrund seiner aufwendigen Berechnung bislang nur bedingt Einzug in die klinische Routine erhalten hat (Witsch et al., 2016). Hinsichtlich einer raschen und frühzeitigen Prognoseabschätzung könnten Serumbiomarker wie TNI oder Cortisol verwendet werden. Allerdings wird der prognostische Wert einer Erhöhung dieser Serumbiomarker kontrovers diskutiert (Banki et al., 2005; Bendel et al., 2008; Gupte et al., 2013; Hays et al., 2006; Jeon et al., 2009; July et al., 2011; Naidech et al., 2005; Parekh et al., 2000; Poll et al., 2010; Schuiling et al., 2005).

1.1.2 Neurochirurgische Intensivmedizin bei Schädel-Hirn-Trauma

1.1.2.1 *Epidemiologie*

Die Inzidenz des SHT in der Bunderepublik Deutschland liegt bei ca. 300–400/100 000 Einwohner, wobei Patienten mit leichtem SHT den überwiegenden Anteil ausmachen (Rickels et al., 2010). Ungeachtet dessen ist das SHT die Haupttodesursache der unter 45-jährigen (Roozenbeek et al., 2013). Peeters et al., (2015) konnten in einer europaweiten, epidemiologischen Metaanalyse eine durchschnittliche Mortalitätsrate von 10,5/100 000 Einwohner nachweisen.

1.1.2.2 *Ätiologie und Diagnostik*

Das SHT umfasst alle Erkrankungen, die durch eine äußere Gewalteinwirkung auf den Schädel bzw. das Gehirn zu einer Funktionseinschränkung des Gehirnes führen. Die Klassifikation des SHT erfolgt unter Verwendung der GCS. Es wird zwischen leichtem SHT (GCS 13–15), mittelschwerem SHT (GCS 9–12) sowie schwerem SHT (GCS 3–8) unterschieden. Weiterführend erfolgt eine Einteilung in offenes und geschlossenes SHT anhand der Integrität der Dura mater. Sofern bei Patienten mit SHT die Indikation zur apparativen Diagnostik besteht, ist die kraniale Computertomographie das Verfahren der Wahl (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie – DGU: S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung 2016; Manolakaki et al., 2009). Weiterführend ist bei Patienten mit SHT auf eine Koinzidenz weiterer Verletzungen zu achten, insbesondere der Halswirbelsäule sowie der zervikalen Gefäße, und gegebenenfalls die apparative Diagnostik zu komplettieren (Rickels et al., 2011).

1.1.2.3 *Therapie*

Bei der Therapie des SHT ist zwischen primärer und sekundärer Hirnschädigung zu differenzieren. Die primäre Hirnschädigung führt, in Abhängigkeit ihrer Intensität, zu intra- und/oder extraaxialen Verletzungen des Gehirnes und kann somit eine direkte irreversible Nervenschädigung induzieren. Die primäre Hirnschädigung führt zu einer gestörten Blut-Hirn-

1. Einleitung

Schranke mit der Folge eines Hirnödems. Pathophysiologisch kommt es aufgrund eines Mangels an Sauerstoff und Glukose, welche für die Adenosintriphosphatsynthese zur Aufrechterhaltung der Membranstabilität benötigt wird, zu einem Einstrom von Wasser und Natrium in die Zellen. Die nachfolgende Depolarisation sowie der Einstrom von Glutamat in die Zelle kann u. a. über eine Aktivierung von Phospholipasen und Lipidperoxiden, Bildung freier Radikaler sowie einer Membrandestabilisation zur zerebralen Ischämie sowie, bei Fortschreiten, zu einem erhöhten ICP führen (Rickels et al., 2015; Siesjö 1988).

Das Therapieziel der neurochirurgischen Intensivmedizin umfasst die Vermeidung einer sekundären Hirnschädigung. Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten CPP, CBF sowie einer zerebralen Nährstoff- und Sauerstoffversorgung ist die rasche Sicherstellung einer suffizienten Hämodynamik und Oxygenierung notwendig (Donnelly et al., 2018). Bezüglich der Hämodynamik wird altersabhängig ein systolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg für Patienten zwischen 50 und 69 Jahren sowie ein systolischer Blutdruck von ≥ 110 mmHg für Patienten zwischen 15 und 49 Jahre und über 70 Jahre empfohlen (Carney et al., 2017). Hinsichtlich der Oxygenierung sollte ein arterieller Sauerstoffpartialdruck zwischen 75 und 100 mmHg angestrebt werden (Huttner et al., 2018). Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die rasche Normalisierung einer pathologischen Gerinnungssituation zur Prävention einer potentiellen Nachblutung. Neben den allgemeingültigen Therapieempfehlungen zur Antagonisierung und zur supportiven Therapie einer evidenten Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung ist die potentielle Entwicklung einer traumatisch induzierten Koagulopathie zu berücksichtigen und aggressiv zu behandeln (Hanke et al., 2014; Maegele et al., 2019). Aufgrund der in Deutschland zumeist kurzen Transferzeit vom Unfallort zur intra-hospitalen apparativen Diagnostik können sich zerebrale Verletzungen in der initialen kranialen Computertomographie noch nicht in ihrer vollen Ausprägung entwickelt haben. Insofern sollte vier bis sechs Stunden nach der initialen Diagnostik sowie umgehend bei klinisch-neurologischer Verschlechterung eine erneute kraniale Computertomographie initiiert werden (Thomas et al., 2010). Die Notwendigkeit des schnellen Handelns wird durch eine Studie von Rickels et al. (2011) bestärkt, welche über eine Letalitätsrate von 48% innerhalb der ersten 24 Stunden bei Patienten mit SHT berichten. In Abhängigkeit der Verletzungsschwere liegt bei Patienten mit SHT ein deutlich gesteigerter Energiebedarf vor, sodass zur Vermeidung einer zerebralen Minderversorgung auf eine ausreichende Flüssigkeits- und Nährstoffzufuhr geachtet werden sollte (Frontera 2010).

Patienten mit leichtem SHT können nach kurzer Observationsphase auf eine Intermediate-Care- oder Normalpflegestation transferiert werden. Schwer betroffene sowie beatmungspflichtige Patienten werden auf der neurochirurgischen Intensivstation weiterbetreut. Insbesondere bei sedierten und beatmeten Patienten ist ein Neuromonitoring

zu empfehlen (Carney et al., 2017). In den aktuellen Leitlinien der Brain Trauma Foundation werden der Beginn einer ICP-senkenden Therapie ab ICP-Werten von > 22 mmHg sowie die Aufrechterhaltung eines CPP zwischen 60 und 70 mmHg empfohlen. Additiv können die verschiedenen Methoden des erweiterten Neuromonitorings Anwendung finden, wenngleich eine signifikante Verbesserung des klinischen Outcomes bisher nicht gezeigt werden konnte. Die konservative Therapie eines erhöhten ICP bzw. erniedrigten CPP erfolgt entsprechend den Basismaßnahmen sowie den erweiterten Maßnahmen der Hirndrucktherapie. Auf Grundlage der Monroe-Kelli-Hypothese kann durch eine externe Liquordrainage, die Evakuierung einer lokalen Raumforderung oder eine Dekompressionsoperation der ICP adäquat gesenkt werden. Die Anlage einer externen Ventrikeldrainage stellt eine Option zur Senkung des ICP dar, wobei das Verfahren der kontinuierlichen Liquordrainage im Vergleich zur intermittierenden Drainage zu bevorzugen ist (Carney et al., 2017). Patienten mit Epiduralhämatomen von > 30 ml sowie Subduralhämatomen von > 10 mm Dicke in der Computertomographie sollten, ebenso wie Patienten mit einer Mittellinienverlagerung von > 5 mm oder einem GCS ≤ 8 , operiert werden (Gregson et al., 2012). Die Evakuierung intraaxialer Blutungen wird ab einem Blutungsvolumen von > 50 ml sowie insbesondere bei nicht komatösen Patienten mit einem GCS von 9–12 empfohlen (Huttner et al., 2018). Weiterführend konnte in mehreren Studien die Effizienz einer Dekompressionsoperation zur adäquaten Senkung des ICP gezeigt werden (Carney et al., 2017; Cooper et al., 2011; Hutchinson et al., 2016).

1.1.2.4 *Kardiopulmonale Komplikationen*

Das Auftreten eines neurogenen Lungenödems und kardialer Komplikationen sowie die Erhöhung kardialer Serumbiomarker ohne Nachweis einer kardialen Ursache sind auch bei Patienten mit SHT beschrieben (El-Menyar et al., 2017; Salim et al., 2008). Weiterführend zeigt sich eine Assoziation von erhöhten TNI-Spiegeln und der Mortalität bei Patienten mit SHT (Cai et al., 2016; El-Menyar et al., 2019). Insbesondere innerhalb der vulnerablen ersten 24 Stunden kann es aufgrund kardiopulmonaler Komplikationen zu einem relevanten Abfall des CCP sowie der zerebralen Oxygenierung kommen. Die Frage, ob eine initiale Erhöhung des Serumbiomarkers TNI Einfluss auf die kardiopulmonalen Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie hat, ist bislang noch nicht geklärt.

1.1.2.5 *Prognose und Ausblick*

Aufgrund der schweren Morbidität sowie der persistierend hohen Mortalitätsrate bei zerebralen Schädigungen ist die Einführung von frühzeitigen Prognoseparametern in die klinische Routine ein zentraler Forschungsschwerpunkt in der neurochirurgischen Intensivmedizin (Peeters et al., 2015; Rickels et al., 2010; Roozenbeek et al., 2013). Derzeit werden, neben dem Ergebnis der bildgebenden Diagnostik, zumeist das Lebensalter, der Pupillenstatus, der GCS, die

Sauerstoffsättigung sowie die Körpertemperatur bei Aufnahme und der initiale ICP als Prognoseparameter herangezogen (Carney et al., 2017; Jiang et al., 2002). Neben engmaschigen klinisch-neurologischen Untersuchungen können die Ableitungen von somatosensiblen evozierten Potentialen als eine nicht invasive apparative Zusatzdiagnostik zur Prognoseabschätzung herangezogen werden (Sun et al., 2014). Weiterführend wurden für Patienten mit SHT verschiedene Scoringsysteme zur Prognoseabschätzung entwickelt, z. B. der Corticosteroid-Randomization-after-Significant-Head-Injury (CRASH)-Score, deren routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag bisher nicht etabliert ist (MRC CRASH Trial Collaborators et al., 2008). Eine weitere Möglichkeit zur frühzeitigen Prognoseabschätzung liegt in der Verwendung von Serumbiomarkern. Insbesondere die Serumbiomarker TNI und die CRP/Albumin-Ratio konnten als unabhängiger Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit SHT nachgewiesen werden (Cai et al., 2016; El-Menyar et al., 2019; Salim et al., 2008; Wang et al., 2020). Basierend auf diesen Ergebnissen ist die Entwicklung weiterer geeigneter Serumbiomarker zur Prognoseabschätzung von Patienten mit SHT Gegenstand der laufenden neurochirurgischen intensivmedizinischen Forschung.

1.1.3 Neurochirurgische Intensivmedizin bei intrazerebraler Blutung

1.1.3.1 *Epidemiologie*

Die intrazerebrale Blutung verursacht 10–15 % aller Schlaganfälle bei einer weltweit steigenden Inzidenz (Qureshi et al., 2009). Ungeachtet der sich stetig weiterentwickelnden Therapieoptionen ist die intrazerebrale Blutung immer noch mit einer 30-Tage-Mortalität von bis zu 40 % sowie einer 1-Jahres-Mortalität von bis zu 54 % assoziiert (Van Asch et al., 2010; Steiner et al., 2014).

1.1.3.2 *Ätiologie und Diagnostik*

Die intrazerebrale Blutung kann nach Ätiologie und Lokalisation eingeteilt werden. Die sogenannte primäre intrazerebrale Blutung wird in der Literatur mit einer Inzidenz von 80–85 % angegeben und ist zumeist mit einer Amyloidangiopathie oder einem arteriellen Hypertonus assoziiert (Qureshi et al., 2001). Die sogenannte sekundäre intrazerebrale Blutung ist zumeist durch Gefäßmalformationen, Tumore, die sekundäre hämorrhagische Transformation eines ischämischen Schlaganfalles, Drogenmissbrauch oder eine Koagulopathie bedingt. Aufgrund des zunehmenden demographischen Wandels unserer Gesellschaft nimmt der Anteil an Patienten mit intrazerebraler Blutung unter oraler Antikoagulation stetig zu und weist eine Inzidenz von bis zu 20 % auf (Flaherty 2010). Weiterführend kann die intrazerebrale Blutung anhand ihrer Lokalisation in eine typische, im Bereich der Basalganglien sowie des Thalamus liegende, und eine atypische intrazerebrale Blutung, häufig kortikal sowie subkortikal gelegen, stratifiziert werden. Das diagnostische Verfahren der Wahl bei Verdacht auf eine intrazerebrale

Blutung ist die kraniale Computertomographie. Bei atypischer Lokalisation ist eine Gefäßdarstellung und/oder die Magnetresonanztomographie zur weiterführenden Diagnostik zu empfehlen.

1.1.3.3 *Therapie*

Nach Diagnosestellung sollte aufgrund einer Hämatomexpansionsrate von bis zu 32 % innerhalb der ersten 24 Stunden umgehend eine spezifische Therapie eingeleitet werden (Anderson et al., 2008; Mayer et al., 2005). Wesentlich ist die adäquate Einstellung des systolischen Blutdruckes, der auf Werte < 140 mmHg gesenkt werden sollte (Boulouis et al., 2017). Im Rahmen der antihypertensiven Therapie sollte jedoch eine Hypotonie < 120 mmHg vermieden werden. Weiterführend sollte bei vorbestehender gerinnungshemmender Medikation im Sinne einer Risiko-Nutzen-Abwägung eine Normalisierung der Hämostase durch Antagonisierung und Pausierung der gerinnungshemmenden Medikation angestrebt werden. Kuramatsu und Kollegen konnten eine signifikante Reduktion der Hämatomexpansion bei Patienten mit intrazerebraler Blutung unter Medikation mit Vitamin-K-Antagonisten nachweisen, sofern innerhalb von vier Stunden eine International Normalized Ratio (INR) von $< 1,3$ erzielt werden konnte (Kuramatsu et al., 2015). Bei Patienten mit intrazerebraler Blutung unter Medikation mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) wird primär die Applikation der spezifischen Antidota bzw. bei Patienten unter thrombozytenaggregationshemmender Medikation die Applikation von $0,4 \mu\text{g/kg}$ Desmopressin intravenös empfohlen (Frontera et al., 2016). Eine zusätzliche Transfusion von Thrombozytenkonzentraten sollte nur vor neurochirurgischen Eingriffen erfolgen.

Eine weitere Therapieoption der intrazerebralen Blutungen ist die Hämatomevakuierung. In zwei großen, multizentrischen, randomisierten Studien (Surgical Trial in IntraCerebral Hemorrhage, STICH I und STICH II), konnte jedoch keine Überlegenheit der Evakuierung einer supratentoriellen intrazerebralen Blutung mittels Kraniotomie gegenüber einem konservativen Prozedere hinsichtlich eines besseren funktionellen Outcomes aufgezeigt werden, sodass die offene Hämatomevakuierung für supratentorielle intrazerebrale Blutungen nicht generell empfohlen werden kann (Mendelow et al., 2005; Mendelow et al., 2013). Alternative operative Verfahren zur Behandlung der supratentoriellen intrazerebralen Blutung sind minimalinvasive Katheter-gestützte Verfahren unter lokaler Applikation von Thrombolytika sowie die reine dekompressive Hemikraniektomie (Hanley et al., 2019). Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten der hinteren Schädelgrube wird für Patienten mit zerebellären Blutungen größer 3 cm sowie Hirnstammkompression und/oder Evidenz eines Hydrozephalus occlusus eine operative Hämatomevakuierung empfohlen (Da Pian et al., 1984; Firsching et al., 1991; Mathew et al., 1995; van Loon et al., 1993).

Das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung ist eine der häufigsten Komplikationen bei Patienten mit intrazerebraler Blutung und ist ebenso wie ein höheres Lebensalter, der neurologische Status bei Aufnahme, das Hämatomvolumen und die Hämatomexpansion, das perifokale Ödem sowie ein Hydrozephalus ein negativer Prädiktor bzgl. des neurologischen Outcomes (Davis et al., 2006; Foerch et al., 2006; Gerner et al., 2018; Hemphill et al., 2015; Stein et al., 2010; Tuhim et al., 1999). Insbesondere bei hämorrhagischer Verlegung des dritten und/oder vierten Ventrikels entwickelt sich ein okklusiver Hydrozephalus, der die umgehende Anlage einer externen Ventrikeldrainage erfordert (Hemphill et al., 2015). Hierdurch eröffnet sich zudem die Möglichkeit einer intraventrikulären Fibrinolysetherapie (Hanley et al., 2017).

1.1.3.4 *Kardiopulmonale Komplikationen*

Eine zentrale Herausforderung in der Frühphase der intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit intrazerebraler Blutung sind die frühzeitige Identifizierung und Behandlung von kardialen sowie pulmonalen Komplikationen, sodass ein engmaschiges kardiopulmonales Monitoring sowie die Bestimmung kardialer Serumbiomarker wie TNI empfehlenswert sind (Hemphill et al., 2015). Das Auftreten eines cardiac stunning oder eines neurogenen Lungenödems ist gleichfalls bei Patienten nach intrazerebraler Blutung bekannt. Bei annähernd 19 % der Patienten mit intrazerebraler Blutung kann zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Erhöhung des TNI-Spiegels nachgewiesen werden (Gerner et al., 2018; Hays et al., 2006). Der Einfluss einer initialen Erhöhung von TNI auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden ist jedoch noch unbekannt. In Bezug auf den Serumbiomarker Cortisol konnte die Arbeitsgruppe um Yang et al., (2014) einen Zusammenhang zwischen erhöhten Serumcortisolwerten und schlechtem Outcome sowie Mortalität aufzeigen, jedoch liegen derzeit keine Studien zum Einfluss des Serumcortisolspiegels auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden vor. Aufgrund des hohen Risikos für eine Hämatomexpansion innerhalb der ersten 24 Stunden und der hieraus potentiell folgenden neurologischen Verschlechterung ist die Aufrechterhaltung eines adäquaten CPP sowie einer suffizienten zerebralen Sauerstoffversorgung, insbesondere in dieser Therapiephase, essentiell. Durch kardiopulmonale Komplikationen kann dieses Therapieziel jedoch gefährdet werden, sodass eine Minimierung dieser Komplikationen einen wesentlichen therapeutischen Ansatz darstellt.

1.1.3.5 *Prognose und Ausblick*

Die intrazerebrale Blutung ist ungeachtet der modernen intensivmedizinischen sowie operativen Therapiemöglichkeiten mit einer hohen Mortalität und einer schwerwiegenden Morbidität verbunden, sodass in Analogie zu Patienten mit Subarachnoidalblutung zunehmend nach frühzeitigen Möglichkeiten der Prognoseabschätzung geforscht wird. Am häufigsten wird derzeit zur Prognoseabschätzung der ICH-Score nach Hemphill et al., (2011) verwendet,

welcher das Patientenalter, GCS, Blutungsgröße und Lokalisation sowie das Vorliegen einer intraventrikulären Blutungskomponente berücksichtigt. Weiterführend wurde der Nutzen frühzeitiger Serumbiomarker, beispielsweise TNI, CRP, Blutglukose, Leukozyten und Cortisol, zur Prädiktion des neurologischen Outcomes untersucht, wenngleich deren klinischer Nutzen kontrovers diskutiert wird (Agnihotri et al., 2011; Diedler et al., 2009; Di Napoli et al., 2011; Garrett et al., 2010; Gerner et al., 2018; Hays et al., 2006; Yang et al., 2014; Zheng et al., 2018). Nur unzureichend untersucht ist jedoch der Nutzen von in der allgemeinen (internistischen und chirurgischen) Intensivmedizin anerkannten Mortalitätsprädiktoren, wie beispielsweise der CRP/Albumin-Ratio, für Patienten auf der neurochirurgischen sowie neurologischen Intensivstation (Bai et al., 2019; Kim et al., 2015; Park et al., 2018; Oh et al., 2018a; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2019). Park et al. (2018) konnten für ein gemischtes Patientenkollektiv auf einer internistischen Intensivstation zeigen, dass eine erhöhte CRP/Albumin-Ratio einen unabhängigen Prädiktor für die 28-Tage-Mortalität darstellt. In weiteren Studien konnte gleichfalls ein positiver prädiktiver Nutzen der CRP/Albumin-Ratio zur Vorhersage der Mortalität für Patienten mit Sepsis und septischen Schock sowie postoperativer Patienten nachgewiesen werden (Kim et al., 2015; Oh et al., 2018a; Ranzani et al., 2013). Die CRP/Albumin-Ratio konnte außerdem als geeigneter Serumbiomarker zur Prognoseabschätzung des Outcomes bzw. der Mortalität von Patienten mit Subarachnoidalblutung oder SHT sowie von einem heterogenen Patientenkollektiv auf einer Neurointensivstation identifiziert werden, wenngleich aktuell keine Studien zu neurochirurgischen Intensivpatienten mit intrazerebraler Blutung vorliegen (Bai et al., 2019; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2019).

1.2 Serumbiomarker

1.2.1 Definition und Anforderungen

Grundlegend sind Biomarker Indikatoren eines spezifischen physiologischen oder pathologischen Prozesses im menschlichen Körper, die quantitativ aus Gewebe oder Körperflüssigkeiten bestimmt werden können und Veränderungen der Enzymaktivität, der Protein- und Genexpression oder von Stoffwechselmetaboliten anzeigen (Dash et al., 2010). Für den Einsatz in der klinischen Praxis sind mehrere Anforderungen an einen Biomarker zu stellen. Die Probengewinnung sowie das anzuwendende Analyseverfahren sollten schnell und unkompliziert sein, um zeitliche Verzögerungen der weiteren Diagnostik und Therapie zu minimieren. Zur adäquaten Interpretation der Messergebnisse muss eine ausreichende Kenntnis über die Physiologie, relevante Störgrößen (z. B. Fieber, Nierenversagen) sowie Referenzwerte des jeweiligen Biomarkers verfügbar sein. Darüber hinaus sind eine hohe Spezifität und Sensitivität des Biomarkers für eine einzelne Erkrankung wünschenswert. Aufgrund der zunehmenden Ökonomisierung des Gesundheitssystems sollte der Biomarker

1. Einleitung

optimalerweise im Rahmen der Routinediagnostik, z. B. nach Blutentnahmen, erfasst und kostengünstig analysiert werden können. Dieses hohe Anforderungsprofil kann nur in Ausnahmefällen erfüllt werden, sodass vermehrt wissenschaftliche Anstrengungen unternommen werden, um zumindest Teilaspekte umzusetzen. Hierzu zählt die Verwendung von Biomarkern, die aus einer Blutprobe bestimmbar sind. Grundlegend können Serumbiomarker alleine oder in Kombination mit etablierten Scores als Grundlage einer Therapieentscheidung, zur Einschätzung der Erkrankungsschwere, zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle von Therapien sowie zur Prognoseabschätzung herangezogen werden.

1.2.2 Der Nutzen von Serumbiomarker in der neurochirurgischen Intensivmedizin

In der Literatur liegt eine Vielzahl von Studien zur Verwendung heterogener Serumbiomarker zur Abschätzung der Verletzungsschwere sowie zur Prädiktion des neurologischen Outcomes vor. Untersucht wurden u.a. das CRP, die Leukozytenanzahl, der Blutglukosespiegel, die neuronenspezifische Enolase, das Protein S100B oder die Neurofilament-light-chain, wengleich deren klinischer Nutzen kontrovers diskutiert wird (Agnihotri et al., 2011; Diedler et al., 2009; Di Napoli et al., 2011; Gan et al., 2019; Glushakova et al., 2016; Hays et al., 2006; Jung et al., 2013; Senn et al., 2014; Zheng et al., 2018). In der neurochirurgischen Intensivmedizin kommen Serumbiomarker aktuell jedoch nur eingeschränkt zur Anwendung. Insbesondere ist der Nutzen frühzeitiger Serumbiomarker zur Identifizierung von neurochirurgischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden sowie zur frühzeitigen Prädiktion der intrahospitalen Mortalität nur unzureichend untersucht.

Das Auftreten frühzeitiger kardiopulmonaler Komplikationen nach einer intrakraniellen Blutung sowie nach einem SHT ist ein bekanntes Phänomen, das durch eine kardiale Stressreaktion mit einer initialen Erhöhung des TNI- sowie des Cortisol-Spiegels im Serum einhergehen kann. Der Einfluss einer initialen Erhöhung von TNI bzw. Cortisol auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden ist noch unbekannt. Weiterführend ist der prädiktive Wert der initialen CRP/Albumin-Ratio, ein anerkannter Mortalitätsprädiktor in der allgemeinen Intensivmedizin, bei neurochirurgischen Patienten mit intrazerebraler Blutung nur unzureichend untersucht. Hieraus folgend werden in der vorliegenden Arbeit die Serumbiomarker TNI und Cortisol sowie die CRP/Albumin-Ratio näher untersucht.

1.2.3 Spezielle Serumbiomarker

1.2.3.1 *Troponin I*

Der Troponinkomplex ist gemeinsam mit Aktin und Tropomyosin Bestandteil der dünnen Filamente des Sarkomers der quergestreiften Muskulatur und wird in drei Isoformen stratifiziert: Troponin T, Troponin C und Troponin I (Katrukha et al., 2013; Zhang et al., 2015).

1. Einleitung

Hierbei vermittelt Troponin T die Bindung des Troponinkomplexes an Tropomyosin, während Troponin C für die Bindung des im Anschluss an die Depolarisation der motorischen Endplatte intrazellulär ansteigenden Calciums verantwortlich ist und somit nachfolgend die Muskelkontraktion auslöst. Die Funktion von TNI beruht auf der Inhibition einer Muskelkontraktion in Ruhe. Insgesamt sind drei Isoformen von TNI bekannt: der langsame Skelettmuskeltyp, der schnelle Skelettmuskeltyp sowie der Herzmuskeltyp. Letzterer ist hierbei kardiospezifisch und wird bei Schädigung der Herzmuskelzellen, wie bei myokardialer Ischämie oder einer exzessiven Katecholaminfreisetzung im Rahmen eines ‚autonomen Sturmes‘, freigesetzt. In der klinischen Routine wird TNI zumeist für den Nachweis bzw. Ausschluss einer myokardialen Ischämie verwendet. Eine Erhöhung des TNI-Spiegels zeigt sich jedoch auch bei Patienten mit Nierenversagen, akuter Aortendissektion, Tachyarrhythmia absoluta, Lungenarterienembolie und Sepsis sowie bei intrakraniellen Blutungen und SHT (Agewall et al., 2011; El-Menyar et al., 2017; Hamm et al., 2002; Jeremias et al., 2005; Naidech et al., 2005; Roongsritong et al., 2004). Hieraus folgend wurde TNI in mehreren Studien als Prognoseparameter für die Mortalität bei bestimmten Erkrankungen untersucht. So konnte ein Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des TNI-Spiegels und einer erhöhten Mortalität bei Patienten nach Lungenresektion, Lungenembolie, Trauma, Sepsis sowie der Notwendigkeit eines Dialyseverfahrens bei Patienten mit Sepsis nachgewiesen werden (Aksay et al., 2007; de Almeida et al., 2018; Decavèle et al., 2018; La Vecchia et al., 2004; Sheyin et al., 2015; Uchoa et al., 2020). Erhöhungen des TNI-Spiegels bei Patienten mit intrakranieller Blutung werden mit einer Inzidenz von bis zu 40 % sowie bis zu 31 % bei Patienten mit SHT berichtet (El-Menyar et al., 2017; Gerner et al., 2018; Naidech et al., 2005; Tung et al., 2004). Hingegen wird die klinische Relevanz einer TNI-Erhöpfung in Bezug auf das klinische Outcome und die Mortalität kontrovers diskutiert (Banki et al., 2005; Cai et al., 2016; El-Menyar et al., 2019; Gerner et al., 2018; Gupte et al., 2013; Hays et al., 2006; Jeon et al., 2009; Naidech et al., 2005; Parekh et al., 2000; Schuiling et al., 2005; Tung et al., 2004; Zhang et al., 2015). Eine weitere unklare Fragestellung betrifft den Einfluss einer initialen Erhöhung von TNI auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie.

1.2.3.2 *Serumcortisol*

Das Glukokortikoid Cortisol wird zumeist im Rahmen einer akuten Stressreaktion aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde freigesetzt und unterliegt einem hypothalamisch-hypophysären Regelkreis (Kusmenkov et al., 2019; Vergouwen et al., 2010a). Durch die Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons aus dem Hypothalamus wird die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen induziert, das wiederum die Liberation von Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde stimuliert. Erhöhte Serumcortisolspiegel supprimieren wiederum über einen negativen Rückkopplungskreislauf die Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons und des

adrenocorticotropen Hormons. Der Serumcortisolspiegel unterliegt unter physiologischen Bedingungen einem zirkadianen Rhythmus mit Höchstwerten zwischen sechs und acht Uhr morgens sowie Talwerten zwischen 18 und 24 Uhr. Im Rahmen akuter Stressreaktionen kann dieser zirkadiane Rhythmus jedoch aufgehoben sein. Die physiologische Wirkung des Stresshormons Cortisol umfasst die Induktion einer katabolen Stoffwechselsituation, eines erhöhten arteriellen Blutdruckes, einer erhöhten Natriumrückresorption und einer Immunsuppression. Es vermindert die enterale Kalziumresorption und führt zu einer erhöhten Thromboseneigung. Aufgrund dieses breitgefächerten physiologischen Wirkungsspektrums wurde Cortisol bei unterschiedlichen Erkrankungen als Serumbiomarker zur Abschätzung der Mortalität untersucht, wenngleich der Einfluss des Serumspiegels von Cortisol auf die Mortalität krankheitsspezifisch zu sein scheint. Sam et al. (2004) berichteten über eine signifikante Assoziation von erhöhten Cortisolspiegeln im Serum mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock. Bei Patienten nach Myokardinfarkt sowie Trauma zeigte sich jedoch, dass ein erniedrigter Serumspiegel von Cortisol mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Kwok et al., 2020; Reynolds et al., 2010). Die Veränderungen im Cortisolmetabolismus nach SHT oder einer intrakraniellen Blutung können gleichfalls heterogen sein und beispielsweise bei Patienten mit Subarachnoidalblutung im Langzeitverlauf einen Hypopituitarismus auslösen (Schneider et al., 2007). Der Einfluss des Serumcortisolspiegels auf Outcome, Mortalität sowie Inzidenz von kardiopulmonalen Veränderungen bei Patienten mit intrazerebraler Blutung sowie spontaner Subarachnoidalblutung ist bisher nur wenig untersucht und wird kontrovers diskutiert (Bendel et al., 2008; July et al., 2011; Poll et al., 2010; Yang et al., 2014).

1.2.3.3 *C-reaktives Protein/Albumin-Ratio*

Das Plasmaprotein CRP wird in der Leber synthetisiert und gehört zur Familie der Akute-Phase-Proteine. Namensgebend war seine Fähigkeit, an das C-Kapselprotein von Pneumokokken zu binden. CRP kann mit Phosphatidylcholin in der Zellmembran interagieren. Hierdurch erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems, wodurch Phagozytose, Opsonierung und Lyse induziert werden. In der klinischen Praxis wird das CRP als Biomarker für eine zumeist bakterielle Entzündung verwendet. Weiterführend kann es im Rahmen einer Ischämie sowie eines Traumas zu einem Zytokin-induzierten Anstieg des CRP kommen (Allin et al., 2011; Bai et al., 2019; Park et al., 2018).

Das gleichfalls in der Leber synthetisierte globuläre Protein Albumin ist einer der zentralen Faktoren zur Aufrechterhaltung des physiologischen kolloidosmotischen Druckes im menschlichen Körper. Im Rahmen einer Synthesestörung führt der sinkende onkotische Druck zu einer vermehrten Flüssigkeitsverschiebung von intravasal in das Interstitium, wodurch die Entstehung von Ödemen forciert wird. Albumin ist auch eines der bedeutendsten

Transportproteine im menschlichen Körper. Im klinischen Alltag wird Albumin zumeist als Surrogatparameter der Lebersyntheseleistung sowie des Ernährungszustandes verwendet.

Im Gegensatz zum Akute-Phase-Protein CRP, dessen Serumkonzentration im Rahmen einer Infektion ansteigt, gehört Albumin zu den Anti-Akute-Phase-Proteinen mit abnehmender Serumkonzentration im Rahmen einer Akutsituation. Beide Serumbiomarker sind aufgrund ihrer Physiologie durch multiple Störfaktoren, beispielweise Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Malignom oder Mangelernährung, in ihrer Anwendung als Prognoseparameter limitiert. Durch die Bildung einer CRP/Albumin-Ratio konnte jedoch ein neuer prognostischer Biomarker etabliert werden, der die Vor- und Nachteile von Akute-Phase-Proteinen und Anti-Akute-Phase-Proteinen vereinigt. Die CRP/Albumin-Ratio wird zumeist bezüglich des Outcomes bei Patienten mit Sepsis, Malignomen und chronischer Entzündungsreaktion sowie als zusätzlicher Mortalitätsprädiktor für Patienten auf allgemeinen Intensivstationen angewendet (Kim et al., 2015; Oh et al., 2018a; Oh et al., 2018b; Park et al., 2018; Ranzani et al., 2013). In der Untersuchung des prognostischen Wertes der CRP/Albumin-Ratio bei Patienten mit Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zeigte sich, dass erhöhte Werte der CRP/Albumin-Ratio mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind (Liu et al., 2017; Wang et al., 2019; Wu et al., 2016). Weiterführend konnte bei Patienten auf allgemeinen Intensivstationen sowie Patienten mit Sepsis aufgezeigt werden, dass eine erhöhte CRP/Albumin-Ratio mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, sodass die CRP/Albumin-Ratio ein geeigneter Prädiktor bezüglich der Mortalität in der allgemeinen Intensivmedizin zu sein scheint (Kim et al., 2015; Oh et al., 2018b; Park et al., 2018; Ranzani et al., 2013). Der prognostische Wert der CRP/Albumin-Ratio für die neurochirurgische bzw. neurologische Intensivmedizin ist bisher nur unzureichend untersucht. In einzelnen Studien wurde für Patienten mit Subarachnoidalblutung, SHT sowie einem gemischten Patientenkollektiv auf einer Neurointensivstation gezeigt, dass die CRP/Albumin-Ratio ein geeigneter Serumbiomarker zur Prognoseabschätzung des Outcomes bzw. der Mortalität sein kann (Bai et al., 2019; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2019). Vereinzelt wurden bereits Grenzwerte für die CRP/Albumin-Ratio etabliert, wenngleich diese variieren (Ranzani et al., 2013; Kim et al., 2015; Bai et al., 2019; Oh et al., 2018a). Ranzani und Kollegen publizierten einen Grenzwert der CRP/Albumin-Ratio von 8,7 hinsichtlich der 90-Tage-Mortalität bei Patienten, die aufgrund einer Sepsis behandelt wurden (Ranzani et al., 2013). Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer gemischten Kohorte von Neurointensivpatienten ein Grenzwert der CRP/Albumin-Ratio von 0,58 für ein schlechtes Outcome nach 30 Tagen (Bai et al., 2019). Diese Diskrepanz kann auf die unterschiedliche Studienpopulation zurückgeführt werden. Patienten auf allgemeinen Intensivstationen werden zumeist aufgrund einer Infektion (z. B. Lungenentzündung oder Sepsis), einer akuten kardialen Dekompensation (z. B. Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris) oder postoperativ (z. B. nach einer onkologischen Operation)

aufgenommen. Diese Patienten haben häufig bereits im Rahmen der stationären Aufnahme erhöhte Entzündungsparameter und somit eine höhere CRP/Albumin-Ratio im Vergleich zu Patienten auf einer Neurointensivstation, die zumeist aufgrund einer Bewusstseinstrübung aufgenommen werden. Somit können die Grenzwerte der CRP/Albumin-Ratio nicht allgemeingültig sein, sondern bedürfen einer krankheitsspezifischen Ermittlung.

1.3 Zusammenfassung und Ziele der eigenen Forschungsthematik

Eine der elementaren Aufgaben der neurochirurgischen Intensivmedizin liegt in der Vermeidung von sekundären Schädigungen des Gehirns, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die direkten zerebralen Verletzungen durch eine intrakranielle Blutung bzw. ein SHT zumeist irreversibel und therapeutisch nicht beeinflussbar sind. Daher spielt die Vermeidung von kardiopulmonalen Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden eine zentrale Rolle in der neurochirurgischen intensivmedizinischen Therapie. Diese Komplikationen können zu einer erhöhten Rate an Nachblutungen sowie zerebraler Ischämie und Hypoxie führen und somit einen direkten negativen Einfluss auf das neurologische Outcome und Überleben der Patienten haben (Anderson et al., 2008; Grasso et al., 2017; Rickels et al., 2011). Eine Möglichkeit zur frühzeitigen Identifizierung dieser Risiko-Patienten liegt in der Anwendung von Serumbiomarkern, die im Rahmen der Aufnahmediagnostik erhoben werden und Ausdruck für eine kardiale sowie systemische Stresssituation sein können. Aufgrund ihrer bekannten Assoziation mit zerebralen Erkrankungen könnten hierfür das Herzenzym TNI sowie das Stresshormon Cortisol als Serumbiomarker verwendet werden. Neben bekannten Serumbiomarkern, wie CRP, Laktat, Glukose oder der Cholinesterase, ist der prädiktive Wert der CRP/Albumin-Ratio, als anerkannter Mortalitätsprädiktor in der operativen sowie internistischen Intensivmedizin, von besonderem wissenschaftlichem Interesse für die neurochirurgische Intensivmedizin. Aufgrund Ihrer schnellen und einfachen Verfügbarkeit könnten diese Serumbiomarker zur frühzeitigen Abschätzung der intra-hospitalen Mortalität in der neurochirurgischen Intensivmedizin herangezogen werden

Der Einfluss der Serumbiomarker TNI (A1, A2, A3, A4) bei Patienten mit intrakranieller Blutung und SHT sowie Serumcortisol (A2, A4) bei Patienten mit Subarachnoidalblutung und intrazerebraler Blutung auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung ist bisher noch unbekannt. Weiterführend ist der prädiktive Wert der CRP/Albumin-Ratio in Bezug auf die intra-hospitale Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung nicht hinreichend untersucht (A4, A5). Die Ziele der eigenen Forschungsschwerpunkte lagen daher zum einen in der Evaluation der Serumbiomarker TNI und Cortisol und deren Einfluss auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen sowie von Patienten mit SHT. Zum anderen in der Evaluation der prädiktiven Werte verschiedener

1. Einleitung

Serumbiomarker sowie der CRP/ Albumin-Ratio auf die intra-hospitale Mortalität bei Patienten mit intrazerebraler Blutung.

2. Diskussion

2.1 Diskussion der Methoden

Bei den hier vorliegenden fünf Originalarbeiten handelt es sich um retrospektive Datenanalysen. Die wesentlichen Limitationen retrospektiver Studien umfassen mögliche Stichprobenverzerrungen, eine mögliche Überschätzung von Behandlungseffekten, eine eingeschränkte Identifizierung von Störfaktoren und deren Einfluss auf den primären Zielparameter sowie die Möglichkeit lediglich Daten zu erheben, welche bereits vorliegen (Sessler et al. 2015a; Sessler et al. 2015b). Dem Gegenüber sind die Vorteile retrospektiver Studien in der unmittelbaren und schnellen Durchführbarkeit einer Studie, einer raschen Datenerhebung, der Eignung zur gebündelten Erhebung seltener Erkrankungen sowie in der Datenerhebung ohne zusätzliche Gefährdung des Patienten zu sehen (Sessler et al. 2015b; Grimes et al. 2022).

Alle den Originalarbeiten zugrundeliegenden Daten wurden nach einem jeweils vorgegebenen Studienprotokoll aus den elektronischen Patientenakten der neurochirurgischen Klinik extrahiert. Die vorrangige methodische Limitation der Studien A1 bis A4 besteht darin, dass nur eine begrenzte Anzahl kardiopulmonaler Funktionsparameter sowie Serumbiomarker analysiert werden konnte. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte beispielsweise keine Analyse der kontinuierlichen EKG-Aufzeichnungen zur Detektion von Herzrhythmusstörungen erfolgen, da diese auf unserer Intensivstation nicht langfristig elektronisch gespeichert werden. Weiterführend konnten keine Daten eines erweiterten hämodynamischen Monitorings erhoben werden, da Messungen mit einem Pulse-Contour-Cardiac-Output (PiCCO)-System in den zurückliegenden Jahren nicht routinemäßig zur Anwendung kamen. Zudem konnte nur eine begrenzte Anzahl primärer und sekundärer Serumbiomarker erhoben werden, wenngleich weitere Serumbiomarker wie z.B. das high-sensitive Troponin T oder Procalcitonin von großem Interesse gewesen wären. Diese Serumbiomarker fanden jedoch im Zeitraum der durchgeführten Studien keine routinemäßige klinische Anwendung und konnten somit nicht analysiert werden. Aufgrund der nur einmaligen Bestimmung spezieller Serumbiomarker bei Aufnahme wie z.B. TNI, CRP oder Albumin, waren in den Studien A1 bis A5 keine seriellen Messungen zur Analyse verfügbar. Darüber hinaus unterliegt die Prädiktion der intra-hospitalen Mortalität multiplen Einflussfaktoren, die durch die vorliegenden Studiendesigns (A4 und A5) nur zum Teil erfasst werden konnten. Abschließend ist noch anzumerken, dass nur Daten zur intra-hospitalen Mortalität und zum Outcome bei Entlassung analysiert werden konnten, während Daten zur Langzeitmortalität und dem klinischen Langzeitverlauf nicht verfügbar waren.

Trotz dieser Limitationen zeichnen sich die hier vorliegenden fünf Originalarbeiten durch ein gut strukturiertes Studiendesign sowie einer, an der Inzidenz der jeweiligen Erkrankung gemessenen, hohen Patientenanzahl aus. Die strengen Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien wurden strikt eingehalten, um alle Störeinflüsse z.B. durch Nebendiagnosen oder Medikamenteneinnahme zu minimieren. Auf dieser Basis konnte in den einzelnen Studien ein für die jeweilige Fragestellung geeignetes Patientenkollektiv generiert und untersucht werden.

Die untersuchten Serumbiomarker, insbesondere TNI, Cortisol und die CRP/Albumin-Ratio, erscheinen vielversprechend zu sein, um die Therapie sowie Prognoseabschätzung in der neurochirurgischen Intensivmedizin zu optimieren. Die Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch vor dem Hintergrund der Limitierung retrospektiver Studien und der hieraus folgenden eingeschränkten Evidenz gesehen werden. Durch prospektive Studien können die Ergebnisse der hier vorliegenden Originalarbeiten jedoch validiert und dadurch der Grad der Evidenz verbessert werden. Interessante Ansätze für geplante sowie bereits laufende prospektive Studien schließen die Erhebung weiterer Serumbiomarker sowie deren repetitive Messung, die kontinuierliche digitale Aufzeichnung von EKG-Ableitungen, die routinemäßige Anwendung eines PiCCO-Systems und die Auswertung des klinischen Langzeitverlaufes mit ein.

2.2 Einfluss der Serumbiomarker TNI und Cortisol auf kardiopulmonale Funktionsparameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie bei neurochirurgischen Patienten mit intrakraniellen Blutungen und SHT

2.2.1 Troponin I als frühzeitiger Biomarker für kardiopulmonale Funktionsparameter innerhalb der ersten 24 Stunden bei neurochirurgischen Intensivpatienten nach nicht traumatischer Subarachnoidalblutung (A1, Bender et al., 2020a)

Eine Erhöhung des Herzenzyms TNI ist ein bekanntes Phänomen bei Patienten nach nicht traumatischer Subarachnoidalblutung, wenngleich dessen Einfluss auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie weitgehend unbekannt ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen konklusiv zu vorherigen Arbeiten eine Assoziation einer initialen Erhöhung von TNI mit einem niedrigen GCS-Score, sowie einem erhöhten WFNS-Grad bei Aufnahme (Ramappa et al., 2008; Salem et al., 2014). Erstmals konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem initial erhöhten TNI-Spiegel eine signifikant erhöhte inspiratorische Sauerstofffraktion, innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung zum Erreichen der Ziel-Sauerstoffsättigung von $\geq 95\%$, benötigen. Des Weiteren zeigte sich bei Patienten mit initial

erhöhtem TNI-Spiegel ein erhöhter Bedarf an Noradrenalin, um die definierten systolischen Blutdruckgrenzen, von 100 bis 130 mmHg bei Patienten mit nicht-aneurysmatischer Subarachnoidalblutung sowie bei Patienten vor Behandlung eines Aneurysmas bzw. 140 bis 160 mmHg nach Versorgung eines Aneurysmas, zu erreichen, wenngleich dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war.

Eine Erhöhung von TNI im Serum zeigt sich in der klinischen Routine normalerweise bei Patienten mit myokardialer Ischämie im Rahmen einer Koronararterienstenose oder dekompensierten Herzinsuffizienz. Aber auch bei Patienten mit Subarachnoidalblutung findet sich eine Erhöhung von TNI in bis zu 40 % der Fälle (Tung et al., 2004). Der pathophysiologische Hintergrund dieser meist reversiblen kardiopulmonalen Funktionsstörungen ist bislang noch nicht hinreichend untersucht. Aktuell wird ein kausaler Zusammenhang mit einer exzessiven Katecholamin-Freisetzung angenommen, welche zu einer passageren kardialen Funktionsstörung mit konsekutiver Erhöhung des Serumspiegels von TNI führt (Joen et al., 2009; Tung et al., 2004; Ramappa et al., 2008; Zaroff et al., 2006). Dieser Theorie folgend konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine Erhöhung des Herzenzyms TNI bei Patienten mit Subarachnoidalblutung zumeist in Abwesenheit von Koronarstenosen oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz auftritt (Nastasovic et al., 2017; Kothavale et al., 2006; Banki et al., 2006; Kopelniket al., 2005). Diese neurogen getriggerten kardiopulmonalen Funktionsstörungen umfassen polymorphe Herzrhythmusstörungen, linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen im Sinne einer Takotsubo-Kardiomyopathie, sowie das neurogene Lungenödem, welche gehäuft innerhalb der ersten 24 Stunden auftreten und zu einer eingeschränkten zerebralen Perfusion führen können (Joen et al., 2009; Kono et al., 1994; Lee et al., 2006; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Parekh et al., 2000; Ramappa et al., 2008; Schuiling et al., 2005).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen erstmalig, dass TNI ein geeigneter Serumbiomarker zu sein scheint, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden frühzeitig identifizieren zu können. Patienten mit einem initial erhöhten Serumspiegel von TNI könnten von der frühzeitigen Anwendung eines erweiterten invasiven kardiopulmonalen Monitorings (z.B. PiCCO, Rechtsherzkatheter) profitieren. Hierdurch könnte das Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen frühzeitiger erkannt und somit eine systemische sowie insbesondere zerebrale Hypoperfusion sowie Hypoxie vermieden werden. In welchem Umfang hierdurch die Morbidität und Mortalität von Patienten mit nichttraumatischer Subarachnoidalblutung gesenkt werden kann, sollte in zukünftigen protektiven Studien untersucht werden.

2.2.2 Cortisol und TNI als frühzeitige Serumbiomarker hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter bei neurochirurgischen Intensivpatienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (A2, Bender et al., 2020b)

Das Auftreten einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung stellt eine akute Stresssituation für den menschlichen Körper dar, welche eine erhöhte Freisetzung des Glukokortikoidhormons Cortisol induzieren kann (Vergouwen et al., 2010; Poll et al., 2010). Diese akute Stressreaktion kann kardiopulmonale Komplikationen auslösen, wie z.B. eine linksventrikuläre Dysfunktion oder polymorphe EKG-Veränderungen, die mit einer konsekutiven Erhöhung des Serumspiegels von TNI einhergehen können (Urbaniak et al., 2006; Joen et al., 2009; Kono et al., 1994; Lee et al., 2006; Lambert et al., 2002). Die klinische Relevanz einer initialen Erhöhung der Serumspiegel von Cortisol sowie TNI bezüglich kardiopulmonaler Funktionsparameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist jedoch noch nicht bekannt unbekannt.

Die vorliegende Studie konnte in Anlehnung an Studie A1, welche ein Kollektiv von Patienten mit aneurysmatischer sowie nicht-aneurysmatischer Subarachnoidalblutung untersuchte, auch bei einem selektionierten Kollektiv von Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung aufzeigen, dass eine initiale TNI-Erhöhung im Serum signifikant mit einem schlechteren WFNS-Grad und einem erniedrigten GCS-Score bei Aufnahme assoziiert ist (Bender et al., 2020a; A1). Des Weiteren zeigten Patienten mit einem initial erhöhten Serumcortisolspiegel einen höheren Fisher-Grad in der initialen kranialen Computertomographie. In Bezug auf die kardiopulmonalen Funktionsparameter konnte diese Untersuchung aufzeigen, dass sowohl Patienten mit erhöhten initialen Cortisol- als auch mit einem erhöhten TNI-Spiegel eine signifikant höhere Noradrenalinosis zum Erreichen der definierten Zielparame-ter des systolischen Blutdruckes von 100 bis 130 mmHg bei Patienten vor Behandlung eines Aneurysmas bzw. 140 bis 160 mmHg nach Versorgung eines Aneurysmas, benötigten. Ergänzend zeigten Patienten mit einer initialen Erhöhung von TNI einen signifikant erhöhten inspiratorischen Sauerstoffbedarf, um die therapeutische Ziel-Sauerstoffsättigung von $\geq 95\%$ erreichen zu können. Im Gegensatz hierzu, konnte kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit initial normwertigen bzw. erhöhtem Serumspiegel von Cortisol in Bezug auf den Sauerstoffbedarf gefunden werden.

Der Serumbiomarker Cortisol unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und wird physiologisch vermehrt in akuten Stressreaktionen aus der Nebenniere freigesetzt (Kusmenkov et al., 2019; Vergouwen et al., 2010a). In solch einer akuten Stressreaktion, wie z.B. nach dem Auftreten einer Subarachnoidalblutung, kann diese zirkadiane Rhythmik jedoch aufgehoben sein. Des Weiteren können durch das Auftreten einer Subarachnoidalblutung variable hypophysäre

Funktionsstörungen auftreten, welche in der Akutphase eine vermehrte Freisetzung von Cortisol induzieren, jedoch im Langzeitverlauf sogar in einer Hypophysenunterfunktion münden können (Bendel et al., 2008; Poll et al., 2009; Zetterling et al., 2011). Der Einfluss dieser Veränderungen des Serumcortisolspiegels auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist jedoch bisher nicht untersucht. Die vorliegende Studie konnte erstmalig den Zusammenhang eines initial erhöhten Serumspiegels von Cortisol mit einem erhöhten Noradrenalin-Bedarf innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung aufzeigen. Dies könnte primär darin begründet sein, dass der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas ein schlagartiger intrakranieller Druckanstieg folgt, welcher zu einer zerebralen Hypoperfusion führt. Diese akute Stressreaktion wiederum induziert eine erhöhte Cortisol-Freisetzung. Dieser Theorie folgend, benötigten Patienten mit einem initial erhöhten Serumspiegel von Cortisol eine vermehrte kreislaufunterstützende Therapie, um der zerebralen Hypoperfusion entgegenzuwirken und somit eine adäquate Perfusion des Gehirns aufrechtzuerhalten.

Hinsichtlich des Serumbiomarkers TNI, welcher im Rahmen einer akuten myokardialen Stressreaktion vermehrt ausgeschüttet werden kann, zeigte die vorliegende Studie eine statistisch signifikante Assoziation einer initialen Erhöhung von TNI mit einem erhöhten Bedarf an Noradrenalin sowie inspiratorischer Sauerstofffraktion zur Erlangung der definierten kardiopulmonalen Zielparameter innerhalb der ersten 24 Stunden nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Im Vergleich zur vorherigen Studie A1 konnte diese Studie nun statistisch signifikant den Zusammenhang einer initialen Erhöhung von TNI mit einem erhöhten Noradrenalin-Bedarf innerhalb der ersten 24 Stunden belegen. Dies könnte durch die verschiedenen pathophysiologischen Pathomechanismen einer aneurysmatischen sowie nicht aneurysmatischen Subarachnoidalblutung erklärt sein, welche primär auf den unterschiedlichen akuten intrakraniellen Druckanstiegen nach dem Iktus der Subarachnoidalblutung beruhen (Petridis et al., 2017). Hierbei zeigt sich bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ein deutlich höherer initialer intrakranieller Druckanstieg als bei der nicht-aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, welcher wiederum eine exzessivere Katecholamin-Freisetzung induzieren kann, die dann vermehrt kardiopulmonale Komplikationen verursachen kann (Jeon et al., 2009; Kono et al., 1994; Lee et al., 2006; Naidech et al., 2005; Nastasovic et al., 2017; Parekh et al., 2000; Petridis et al., 2017; Ramappa et al., 2008).

Wir konnten erstmalig den Nutzen der Serumbiomarker Cortisol und TNI zur frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung aufzeigen, welche ein erhöhtes Risiko für eine kardiopulmonale Unterstützung innerhalb der ersten 24

Stunden intensivmedizinischer Therapie haben. Hierdurch könnten diese Patienten frühzeitig mit einem erweiterten Monitoring überwacht werden und somit die intensivmedizinische Behandlung optimiert und sekundäre Komplikationen im Sinne einer zerebralen Hypoperfusion mit folgender Hypoxie und Ischämie vermieden werden.

2.2.3 TNI als frühzeitiger Biomarker hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma (A3, Bender et al. 2020c)

Die Vorläuferstudien (A1, A2) untersuchten den Zusammenhang des Biomarkers TNI auf kardiopulmonale Parameter bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung sowie einem gemischten Kollektiv von Patienten mit aneurysmatischer und nicht-aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (Bender et al., 2020a und 2020b).

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss von TNI auf kardiopulmonale Parameter bei Patienten mit isolierten SHT. Das isolierte SHT unterliegt einer grundlegend anderen Pathophysiologie sowie operativen und intensivmedizinischen Therapiestrategien als die der aneurysmatischen und nicht-aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (vgl. Kapitel 1.1.2). Das Phänomen einer Erhöhung von TNI im Serum konnte allerdings durch eine Studie der Arbeitsgruppe um El-Menyar ebenfalls bei Patienten mit isolierten SHT aufgezeigt werden (El-Menyar et al., 2017). Bekannt ist ebenfalls, dass diese TNI-Erhöhung auch bei Patienten mit isolierten SHT mit neurogen-getriggerten kardiopulmonalen Komplikationen wie polymorphe Herzrhythmusstörungen, linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen im Sinne einer Takotsubo-Kardiomyopathie oder einem neurogenen Lungenödem einhergehen kann (Cai et al., 2016; El-Menyar et al., 2017 und 2019; Riera et al., 2010; Salim et al., 2008). Darüber hinaus konnten mehrere Studien eine signifikante Assoziation einer initialen Erhöhung von TNI mit einer erhöhten Mortalität bei den Patienten mit isoliertem SHT aufzeigen (Cai et al., 2016; El-Menyar et al., 2017). Der Einfluss von TNI auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden nach isoliertem SHT ist jedoch weitgehend unbekannt. Die vorliegende Studie (A3) konnte zeigen, dass eine initiale Erhöhung von TNI signifikant mit einem niedrigeren GCS-Score, einem höheren Acute-Physiology-And-Chronic-Health-Evaluation-II-Score (APACHE II-Score) sowie einem höheren Head-Abbreviated-Injury-Scale-Wert (head-AIS) bei Aufnahme einhergeht. Des Weiteren zeigte sich bei Patienten mit einer initialen Erhöhung von TNI ein deutlich schlechteres Outcome mit einem erniedrigten Glasgow Outcome Scale-Wert sowie einem höheren Modified-Rankin-Scale-Wert bei Entlassung im Vergleich zur Gruppe von Patienten mit normwertigem TNI. Diese Ergebnisse entsprechen derer vorheriger Studien (Cai et al., 2016; El-Menyar et al., 2019; Prathep et al., 2014; Salim et al., 2008). Hinsichtlich der kardiopulmonalen Parameter konnten wir in dieser Arbeit erstmalig aufzeigen, dass Patienten mit isoliertem SHT und initial erhöhtem TNI-Spiegel eine

statistisch signifikant höhere Noradrenalinosis sowie inspiratorische Sauerstofffraktion benötigten, um die definierten kardiopulmonalen Zielparameter, welche definiert waren als arterieller Sauerstoffpartialdruck $\geq 100\text{mmHg}$, Sauerstoffsättigung $\geq 95\%$ sowie mittlerer arterieller Blutdruck von 70 bis 90mmHg, zu erreichen.

Die pathophysiologische Genese dieser neurogen-induzierten kardiopulmonalen Komplikationen ist jedoch nicht hinreichend geklärt (Cai et al., 2016; Prathep et al., 2014). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die zerebrale Verletzung eine akute inflammatorische Reaktion und eine gesteigerte Aktivität des sympathoadrenalen Systems mit exzessiver systemischer Katecholaminfreisetzung induziert. Dies wiederum führt zu einer generalisierten Vasokonstriktion mit reduziertem Herzzeitvolumen im Sinne eines cardiac stunning sowie einer erhöhten pulmonalkapillären und alveolären Permeabilität (capillary stress failure), welche in einem neurogen getriggerten myokardialen Pumpversagen sowie einem Lungenödem münden kann (Ako et al., 2006; Cooper et al., 1989; Davison et al., 2012; Mashaly et al., 2008; Prathep et al., 2014; Salim et al., 2008). Diese Hypothese wird unterstützt durch signifikant höhere Leukozytenwerte in der Patientengruppe mit einer initialen Erhöhung von TNI, als Ausdruck einer gesteigerten Immunantwort.

Der Serumbiomarker TNI scheint somit auch bei Patienten mit einem isolierten SHT ein geeigneter Biomarker zur frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden zu sein. Somit könnte TNI auch bei dieser Patientengruppe hilfreich sein, die intensivmedizinische Therapie in den ersten 24 Stunden zu optimieren.

2.2.4 Der Nutzen frühzeitiger Serumbiomarker zur intensivmedizinischen Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung (A4, Teil 1; Bender et al., 2021)

Die intrazerebrale Blutung ist ursächlich für bis zu 15 % aller Schlaganfälle und ein häufiges neurochirurgisches Krankheitsbild (Qureshi et al., 2009). Das Outcome der Patienten wird neben der direkten Schädigung des Gehirns maßgeblich von sekundären, zumeist kardiopulmonalen, Komplikationen beeinflusst. Das Auftreten eines „cardiac stunning“ oder eines neurogen-bedingten Lungenödems sind auch bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen bekannte intensivmedizinische Komplikationen. In Analogie zu Patienten mit Subarachnoidalblutung sowie SHT (A1-A3) sind auch bei Patienten mit intrazerebraler Blutung eine Erhöhung von TNI bzw. Veränderungen des Serumspiegels von Cortisol bekannte Phänomene, wenngleich auch bei diesen Patienten der pathophysiologische Hintergrund nicht hinreichend geklärt ist (Bhoi et al., 2014; Garrett et al., 2010; Gerner et al., 2018; Hays et al.,

2006; Nastasovic et al., 2017). Des Weiteren ist deren Einfluss auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie unbekannt.

Dieser vulnerable Zeitraum ist jedoch für die weitere Therapieplanung sowie für das Outcome von elementarer Bedeutung. In dieser Periode ist die Vermeidung einer zerebralen Ischämie und Hypoxie, welche durch das Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen entstehen kann, ebenso wie die Vermeidung einer Hämatomexpansion, welche in bis zu 32 % der Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden auftritt, von entscheidender Bedeutung (vgl. Kapitel 1.1.3). Die vorliegende Studie untersuchte daher den Zusammenhang zwischen Cortisol und TNI im Serum bei Patienten mit intrazerebraler Blutung auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass es bei Patienten nach intrazerebraler Blutung keinen Zusammenhang zwischen dem initialen TNI-Spiegel und den kardiopulmonalen Funktionsparametern (benötigte inspiratorische Sauerstofffraktion und Noradrenalinosis) gibt. Somit scheint die Erhöhung von TNI bei Patienten mit intrazerebraler Blutung ein Epiphänomen darzustellen, welches im Vergleich zu Patienten mit Subarachnoidalblutung und SHT keinen direkten diagnostischen sowie therapeutischen Nutzen hat. Der pathophysiologische Hintergrund dieser Divergenz ist unklar und stellt einen interessanten Ansatzpunkt für weitere, folgende Studien dar. Im Gegensatz zum Serumbiomarker TNI, zeigten die Ergebnisse unsere Arbeit jedoch, dass Patienten mit einem initial erhöhten Cortisolspiegel, im Vergleich zu Patienten mit einem normwertigen Cortisolspiegel eine signifikant geringere inspiratorische Sauerstofffraktion sowie Noradrenalinosis benötigten, um die kardiopulmonalen Zielparameter zu erreichen. Das Auftreten einer intrazerebralen Blutung stellt eine akute Stresssituation dar, welche zu einer Aktivierung der hypothalamisch-hypophysären-adrenalen Achse und des sympathischen Nervensystems führen kann. Hierdurch kann wiederum eine erhöhte endogene Freisetzung von Cortisol sowie Katecholaminen induziert werden (Yang et al., 2014; Feibel et al., 1977). Dieser pathophysiologischen Hypothese folgend würden Patienten, ohne diese neuroendokrin vermittelte Reaktion und somit einem nicht erhöhten Cortisolspiegel bei Aufnahme, signifikant mehr Noradrenalin und Sauerstoff benötigen, als Patienten mit einer erhöhten endogenen Expression von Cortisol und endogenen Katecholaminen (Annane et al., 1995; Feibel et al., 1977; Sam et al., 2014; Yang et al., 2014; Zetterling et al., 2011). Der physiologische Hintergrund dieser individuellen neuroendokrinen Aktivierung bei Patienten mit intrazerebraler Blutung ist jedoch noch unbekannt. Ein weiterer interessanter Forschungsansatz wäre, den pathophysiologischen Hintergrund der krankheitsspezifischen Veränderungen des Serumspiegels von Cortisol bei Patienten mit SHT, Subarachnoidalblutung sowie intrazerebraler Blutung zu erforschen.

Das Ergebnis dieser wissenschaftlichen Untersuchung zeigt erstmalig, dass der initiale Serumcortisolspiegel bei Patienten nach intrazerebraler Blutung ein hilfreicher Biomarker sein kann, um frühzeitig Patienten mit einem erhöhten Bedarf an kardiopulmonaler Unterstützung innerhalb der ersten 24 Stunden zu identifizieren. Patienten mit normwertigen Serumcortisolspiegel könnten von einem intensiveren und ggf. invasiveren kardiopulmonalen Monitoring profitieren um sekundäre Komplikationen in dieser vulnerablen Phase nach intrazerebraler Blutung zu vermeiden. Demgegenüber scheint der Serumbiomarker TNI, im Gegensatz zu Patienten mit Subarachnoidalblutung und SHT (A1-A3), kein geeigneter Biomarker zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Bedarf an kardiopulmonaler Unterstützung innerhalb der ersten 24 Stunden nach intrazerebraler Blutung zu sein.

Die Ergebnisse der Studien A1 bis A4 zeigen, dass die Serumbiomarker TNI und Cortisol bei Patienten mit Subarachnoidalblutung, SHT sowie spontaner intrazerebraler Blutung hilfreich sein können, um Patienten mit einem erhöhten Bedarf an kardialer und pulmonaler Unterstützung innerhalb der ersten 24 Stunden frühzeitig zu identifizieren. Diese Patienten könnten von einer frühzeitigen Implementierung eines erweiterten und ggf. invasiveren kardiopulmonalen Monitorings profitieren, um gefürchtete sekundäre zerebrale Komplikationen, wie beispielsweise Nachblutung, Ischämie oder Hypoxie zu vermeiden.

2.3 Der Einfluss von Serumbiomarkern auf die intrahospitale Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung

2.3.1 Der Einfluss von Serumbiomarkern auf die intra-hospitale Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung (A4, Teil 2; Bender et al., 2021)

Trotz der sich stetig weiterentwickelnden intensivmedizinischen sowie operativen Therapieoptionen ist die intrazerebrale Blutung persistierend mit einer hohen Mortalität von bis zu 52% assoziiert. Ein wichtiger Forschungsbereich auf dem Gebiet der intrazerebralen Blutungen beschäftigt sich daher mit der Identifizierung von frühzeitigen Mortalitätsprädiktoren (Caplan et al., 1992; Garrett et al., 2010; Hjalmarsson et al 2013; Martí-Fàbregas et al., 2003). Aktuell werden zur Prognoseabschätzung von Patienten mit intrazerebraler Blutung zumeist der initiale GCS-Wert, das Patientenalter, die Blutungsgröße und -lokalisierung, das perifokale Blutungsödem sowie das Vorhandensein eines Hydrozephalus und einer intraventrikulären Blutungskomponente herangezogen (Davis et al., 2006; Foerch et al., 2006; Gerner et al., 2018; Hemphill et al., 2001; Hemphill et al., 2015; Stein et al., 2010; Tuhrim et al., 1999). Des Weiteren liegen vereinzelte Prognose-Scores vor, unter welchen der ICH-Score nach Hemphill

et al. (2011) der bekannteste ist. All diesen Prognoseparametern und Scores ist gemein, dass ihre Erhebung einen gewissen zeitlichen Aufwand erfordert, sodass zunehmend Serumbiomarker, welche im Rahmen der initialen Blutabnahme rasch erhoben und ausgewertet werden können, in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt sind. So wurden bereits die Serumbiomarker TNI, CRP, Glukose, die Anzahl der Leukozyten sowie Cortisol hinsichtlich ihres prädiktiven Nutzens zur Abschätzung des neurologischen Outcomes sowie der Mortalität untersucht, wenngleich deren Eignung kontrovers diskutiert wird (Agnihotri et al., 2011; Diedler et al., 2009; Di Napoli et al., 2011; Garrett et al., 2010; Gerner et al., 2018; Hays et al., 2006; Yang et al., 2014; Zheng et al., 2018).

Neben dem Einfluss von TNI und Cortisol auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden, untersucht die vorliegende Studie den prädiktiven Nutzen von verschiedenen Serumbiomarkern sowie weiteren intensivmedizinischen Parametern zur Prognoseabschätzung der intra-hospitalen Mortalität bei Patienten mit intrazerebraler Blutung. Die Ergebnisse zeigen, dass ein initial niedrigerer Serumspiegel der Cholinesterase sowie ein erhöhter Serumspiegel des CRP, des Laktats und der Glukose signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Des Weiteren konnten wir erstmals nachweisen, dass neben den bekannten unabhängigen Mortalitätsprädiktoren wie einem niedrigen GCS, einem höheren Lebensalter sowie einem größeren Hämatomvolumen bei Aufnahme, eine Noradrenalinapplikationsrate von $> 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder eine inspiratorische Sauerstofffraktion von $> 0,21$ innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie, neue, additive unabhängige Prädiktoren für die intra-hospitalen Mortalität bei Patienten nach intrazerebraler Blutung darstellen (Caplan et al., 1992; Garrett et al., 2010; Hjalmarsson et al., 2013; Martí-Fàbregas et al., 2003; Stein et al., 2010).

Die Identifizierung der Noradrenalinapplikationsrate $> 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sowie der inspiratorischen Sauerstofffraktion von $> 0,21$ als neue unabhängige Mortalitätsprädiktoren unterstreicht die enorme Bedeutung der intensivmedizinischen Therapie in dieser frühen vulnerablen Phase. Durch ein frühzeitiges erweitertes und ggf. invasiveres kardiopulmonales Monitoring könnte das Outcome von Patienten nach intrazerebraler Blutung optimiert werden. Des Weiteren könnten diese Ergebnisse hilfreich sein um frühzeitig Patienten zu identifizieren, welche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit während der stationären Behandlung versterben werden. Hierauf basierend könnte die frühzeitige Beratung von Patienten und Angehörigen, hauptsächlich im Hinblick auf das Ausmaß einer Eskalation weiterer intensivmedizinischer Maßnahmen bzw. Therapieeinschränkungen oder Therapiezieländerungen, optimiert werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden gesellschaftlichen Bedeutung von Patientenverfügungen sowie der zunehmenden Ressourcenverknappung könnte die Anwendung dieser Serumbiomarker sowie weiteren intensivmedizinischen Parametern zur

frühzeitigen Prognostizierung der intra-hospitalen Mortalität von großer Bedeutung sein. Nichts desto trotz sollten die verschiedenen Serumbiomarker und die intensivmedizinischen Parameter nicht als singuläre Mortalitätsprädiktoren angesehen werden, sondern im Verbund mit bekannten Prädiktoren Anwendung finden. Durch das Zusammenspiel verschiedener Serumbiomarker sowie des Wissens der Bedeutung eines erhöhten Bedarfs an Noradrenalin und inspiratorischer Sauerstofffraktion kann eine optimierte Therapie, sowie Prognose- und Therapieerfolgsabschätzung bei Patienten mit intrazerebraler Blutung erfolgen.

2.3.2 Einfluss der C-reaktiven Protein/Albumin-Ratio auf die intra-hospitale Mortalität bei Patienten mit intrazerebraler Blutung (A5, Bender et al., 2020d)

Ein weiterer vielversprechender Serumbiomarker zur Abschätzung der intra-hospitalen Mortalität ist die CRP/Albumin-Ratio. Das CRP ist ein Akute-Phase-Protein, welches im Rahmen von Infektionen, Traumata, Ischämien oder bei malignen Erkrankungen vermehrt freigesetzt wird (Allin et al., 2011; Bai et al. 2019; Park et al., 2018). Im Gegensatz hierzu ist das Negative-Phase-Protein Albumin ein Indikator der Lebersyntheseleistung sowie des Ernährungszustandes der Patienten. Albumin dient vorrangig als Transportprotein bzw. zur Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks. Im Rahmen von akuten Stressreaktionen kommt es zur einer abnehmenden Albumin-Konzentration im Serum (Anti-Akute-Phase-Protein; vgl. Kapitel 1.2.3.3; Park et al., 2018; Rajapathy et al., 2017). Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass erhöhte CRP-Werte bei Aufnahme mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit einer intrazerebralen Blutung einhergehen (Di Napoli et al., 2011; Löppönen et al., 2014; Rajapathy et al., 2017). Des Weiteren wurde in mehreren Studien die Assoziation einer Hypoalbuminämie mit einem schlechteren Outcome sowie erhöhten Mortalität bei Patienten mit abdomineller Sepsis, kardiogener Schock, ischämischer Schlaganfall sowie Subarachnoidalblutung gezeigt (Behrouz et al., 2016; Cho et al., 2008; Jäntti et al., 2019; Saucedo-Moreno et al., 2020). Die Arbeitsgruppe um Morotti et al. konnte diesem Zusammenhang auch bei Patienten mit intrazerebraler Blutung nachweisen (Morotti et al., 2017). Die Anwendbarkeit beider Serumbiomarker als singuläre Prognoseparameter ist aufgrund ihrer multiplen pathophysiologischen Störfaktoren, beispielweise Leberzirrhose, Trauma, Malignom, Herzinsuffizienz, oder Mangelernährung, limitiert. Hierauf basierend wurde durch die Bildung einer CRP/Albumin-Ratio, die Vor- und Nachteile von Akute-Phase-Proteinen und Anti-Akute-Phase-Proteinen vereinigt und ein neuer prognostischer Biomarker etabliert (vgl. Kapitel 1.2.3.3). Bereits aus der operativen sowie internistischen Intensivmedizin ist bekannt, dass eine erhöhte CRP/Albumin-Ratio mit einem erhöhten Risiko eines Organversagens sowie einer gesteigerten Mortalität assoziiert ist (Lobo et al., 2003; Kim et al., 2015; Park et al., 2018; Ranzani et al., 2013). Demgegenüber ist der prädiktive Wert der CRP/Albumin-Ratio als unabhängiger Mortalitätsprädiktor in der neurochirurgischen

Intensivmedizin noch nicht hinreichend untersucht. Wenige Studien konnten an einem gemischten Patientenkollektiv von Neurointensivpatienten sowie Patienten mit Subarachnoidalblutungen und Patienten mit SHT aufzeigen, dass die CRP/Albumin-Ratio als Prognosemarker zur Abschätzung des Outcomes bzw. der Mortalität dienen kann (Bai et al., 2019; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2019).

Die vorliegende Studie evaluierte daher erstmalig den Einfluss der initialen CRP/Albumin-Ratio hinsichtlich der Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung auf der neurochirurgischen Intensivstation. In einer ROC-Analyse (receiver operating curve) konnten wir eine signifikante Assoziation einer erhöhten Mortalität und einer CRP/Albumin-Ratio von $> 1,22$ darlegen. Des Weiteren konnten wir in einer Cox-Regressionsanalyse zeigen, dass ein Anstieg der CRP/Albumin-Ratio um 1, das Risiko während des stationären Aufenthaltes zu versterben um 15,3% erhöht.

Der Nutzen der CRP/Albumin-Ratio als unabhängiger Mortalitätsprädiktor in der allgemeinen Intensivmedizin ist weitreichend bekannt (s.o.). Wir konnten nun erstmalig zeigen, dass die CRP/Albumin-Ratio auch bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen als unabhängiger Prädiktor herangezogen werden kann. Durch die Festlegung des Cut-off-Wertes von $> 1,22$ ist es möglich Patienten frühzeitig zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko aufweisen während der stationären Therapie zu versterben. Die Anwendbarkeit der Grenzwerte für die CRP/Albumin-Ratio ist jedoch krankheitsspezifisch zu betrachten (Bai et al., 2019; Kim et al., 2015; Oh et al., 2018a; Ranzani et al., 2013). Bei Patienten mit Sepsis zeigte die Arbeitsgruppe um Ranzani et al. (2013) einen Cut-off Wert für die CRP/Albumin Ration von 8,7, während die Arbeitsgruppe um Bai et al. (2019) einen Cut-Off-Wert von 0,58 für ein Patientenkollektiv auf einer gemischten Neurointensivstation präsentierte. Diese Schwankungen können durch die zugrundeliegenden Erkrankungen und verschiedenen Aufnahmeindikationen auf die Intensivstation erklärt werden. Auf internistischen oder chirurgischen Intensivstationen führen häufig eine Pneumonie, eine Sepsis oder chirurgische Eingriffe zur Aufnahme auf die jeweilige Intensivstation. Diese Patienten weisen pathophysiologischer Weise zumeist höhere inflammatorische Marker und erniedrigte Albuminspiegel auf. Bei neurochirurgischen Patienten ist zumeist die akute Vigilanzminderung die führende Indikation zur stationären Aufnahme, sodass hierdurch der niedrigere Cut-off Wert der CRP/Albumin-Ratio zu erklären wäre.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen erstmalig, dass die CRP/Albumin-Ratio als zusätzlicher unabhängiger Prädiktor bei Patienten mit intrazerebraler Blutung zur frühzeitigen Abschätzung der intra-hospitalen Mortalität verwendet werden kann. Dies ermöglicht dem Behandlungsteam eine frühe Identifizierung von Risikopatienten und kann somit zur verbesserten

Therapieplanung und Beratung der Patienten/ Angehörigen auf neurochirurgischen Intensivstationen dienen.

Die Studien A4 und A5 zeigen den Nutzen der Serumbiomarker Cholinesterase, CRP, Laktat, Glukose sowie insbesondere der CRP/Albumin-Ratio zur Prädiktion der intra-hospitalen Mortalität bei Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung. Neben den bekannten Prädiktoren, wie Patientenalter, Blutungsgröße und -lokalisation, perifokales Ödem, Hydrozephalus sowie dem Vorhandensein von intraventrikulärem Blut und bekannten Scores wie dem ICH-Score, könnten diese schnell und kostengünstig zu bestimmenden Serumbiomarker zukünftig routinemäßig in der neurochirurgischen Intensivmedizin zur Prognoseabschätzung und weiteren Therapieplanung Anwendung finden (Davis et al., 2006; Foerch et al., 2006; Gerner et al., 2018; Hemphil et al., 2001; Hemphill et al., 2015; Stein et al., 2010; Tuhim et al., 1999).

3. Zusammenfassende Darstellung und Zukunftsaussicht

Der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift liegen fünf retrospektive Originalarbeiten zugrunde, die den Nutzen verschiedener Serumbiomarker in der neurochirurgischen Intensivmedizin hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie sowie zur Prädiktion der intra-hospitalen Mortalität bei verschiedenen neurochirurgischen Krankheitsbildern untersuchten.

Das primäre Ziel der neurochirurgischen Intensivmedizin liegt in der Vermeidung einer sekundären Schädigung des Gehirns, da die primäre Schädigung von Nervenzellen durch eine intrakranielle Blutung bzw. ein SHT zumeist irreversibel und damit therapeutisch nicht beeinflussbar ist. Hierbei sind insbesondere die ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie aufgrund der erhöhten Mortalität sowie der hohen Rate an Nachblutungen von großer therapeutischer Bedeutung. Grundlegende Therapiestrategien zielen auf die Behandlung eines erhöhten intrakraniellen Drucks, die Aufrechterhaltung einer adäquaten zerebralen Durchblutung sowie einer ausreichenden zerebralen Oxygenierung und Nährstoffversorgung ab. Diese therapeutischen Zielgrößen können jedoch insbesondere durch das Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen innerhalb der ersten 24 Stunden negativ beeinflusst werden. Diesbezüglich gefährdete Patienten rechtzeitig zu identifizieren ist daher von großem klinischem Interesse, um therapeutische Maßnahmen rechtzeitig einleiten zu können. Die Bestimmung von ubiquitär verfügbaren Biomarkern, mit deren Hilfe die zu erwartende kardiopulmonale Entwicklung in den ersten 24 Stunden frühzeitig abgeschätzt werden kann, ist somit von essentieller Bedeutung in der neurochirurgischen Intensivmedizin.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt der neurochirurgischen Intensivmedizin umfasst die frühzeitige Prognoseabschätzung des klinisch-neurologischen Verlaufs sowie der intra-hospitalen Mortalität. Eine frühzeitige Prognoseabschätzung kann als Grundlage der weiteren Therapieplanung sowie zur Beratung von Patienten und Angehörigen hinsichtlich der Intensität intensivmedizinischer Maßnahmen dienen. Zur Prognoseabschätzung werden aktuell der GCS-Score oder der WFNS-Score sowie Scoringssysteme wie der ICH-Score, der FRESH-Score oder der CRASH-Trial-Score verwendet. Eine weitere Option zur Abschätzung des neurologischen Outcomes sowie der intra-hospitalen Mortalität liegt in der Anwendung von Serumbiomarkern wie beispielsweise der Blutglukose, TNI, CRP, Leukozytenzahlen und Cortisol.

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeiten war es, Serumbiomarker zu identifizieren, die hilfreich sein könnten, die intensivmedizinische Therapie und Prognoseabschätzung bei neurochirurgischen Patienten mit intrazerebraler Blutung, Subarachnoidalblutung sowie SHT zu optimieren.

1. Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients. (A1, Bender et al., 2020a):

In dieser Studie wurde der Einfluss von TNI als frühzeitigem Biomarker für kardiopulmonale Funktionsparameter bei 117 Patienten mit nicht traumatischer Subarachnoidalblutung untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine initiale Erhöhung des Serumbiomarkers TNI mit einem signifikant höheren Bedarf an inspiratorischer Sauerstofffraktion innerhalb der ersten 24 Stunden zum Erreichen der pulmonalen Zielparameter assoziiert ist.

2. Serum Cortisol as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients (A2, Bender et al., 2020b):

In der Folgestudie konnte bei 104 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung nachgewiesen werden, dass initial erhöhte Serumcortisolspiegel mit einem signifikant erhöhten Bedarf an Noradrenalin zum Erreichen der vordefinierten Blutdruckgrenzen einhergehen. Des Weiteren benötigten Patienten mit initial erhöhten TNI im Serum eine deutlich erhöhte Noradrenalinosis sowie eine höhere inspiratorische Sauerstofffraktion.

3. Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters During the First 24 h of Intensive Care Unit Treatment in Isolated Traumatic Brain Injury Patients (A3, Bender et al. 2020c):

In der dritten Studie wurde der Serumbiomarker TNI bei 288 Patienten mit isoliertem SHT analysiert. Es zeigte sich, dass Patienten mit erhöhten Serumspiegeln von TNI bei Aufnahme eine signifikant erhöhte kardiopulmonale Unterstützung mittels Noradrenalin und inspiratorischer Sauerstofffraktion innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie benötigten, um die kardiopulmonalen Zielparameter zu erreichen. Darüber hinaus wiesen diese Patienten ein signifikant schlechteres intrahospitales Outcome auf.

4. Early Serum Biomarkers for Intensive Care Unit Treatment within the First 24 Hours in Patients with Intracerebral Hemorrhage (A4, Bender et al., 2021)

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang von Serumbiomarkern hinsichtlich der intra-hospitalen Mortalität sowie des Einflusses von TNI und Cortisol auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung bei 329 Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung untersucht. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit initial erhöhten Serumcortisolwerten eine signifikant niedrigere kardiopulmonale Unterstützung mittels Noradrenalin sowie inspiratorische Sauerstofffraktion innerhalb der ersten 24 Stunden benötigten. Ein Einfluss von TNI auf die kardiopulmonalen Funktionsparameter konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten intra-hospitalen Mortalität und einem höheren Serumspiegel von CRP, Laktat und Glukose sowie einem erniedrigten Serumspiegel von Cholinesterase bei Aufnahme. Des Weiteren konnten neben den bekannten Prädiktoren fortgeschrittenes Alter, größeres Hämatomvolumen und niedrigerer GCS-Score, die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Unterstützung mit Noradrenalin und inspiratorischer Sauerstofffraktion innerhalb der ersten 24 Stunden, als neue unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte intra-hospitale Mortalität identifiziert werden.

5. Impact of Early C-Reactive Protein/Albumin Ratio on Intra-Hospital Mortality Among Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage (A5, Bender et al., 2020d)

In dieser Studie konnte bei 379 Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung gezeigt werden, dass der Serumbiomarker CRP/Albumin-Ratio mit einem cut-off Wert $> 1,22$ bei Aufnahme ein neuer unabhängiger Prädiktor für die intra-hospitale Mortalität ist.

Die vorliegenden Studien zeigen somit erstmalig den Nutzen verschiedener Serumbiomarker bei Patienten mit intrazerebraler Schädigung zur frühzeitigen Identifizierung eines erhöhten Risikos für eine gesteigerte kardiopulmonale Unterstützung innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie sowie zur Prädiktion der intra-hospitalen Mortalität. Die Prognose der intra-hospitalen Mortalität, die häufig erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz zur initialen Bestimmung des Serumbiomarkerspiegels eintritt und zumeist multifaktoriell bedingt ist, überschreitet jedoch oft das Anforderungsprofil eines einzelnen Biomarkers. Daher könnte die Anwendung dieser Serumbiomarker synergistisch mit anderen bekannten Prädiktoren wie dem GCS-Score, WFNS-Score, ICH-Score, dem FRESH-Score oder dem CRASH-Trial-Score verwendet werden, um die Prognoseabschätzung der intra-hospitalen Mortalität frühzeitig zu optimieren. Durch eine routinemäßige Anwendung der hier untersuchten Serumbiomarker könnte die Therapie und Prognoseabschätzung in der

3. Zusammenfassende Darstellung und Zukunftsaussicht

neurochirurgischen Intensivmedizin optimiert werden, wenngleich die hier retrospektiv erhobenen vielversprechenden Ergebnisse in zukünftigen bereits geplanten und laufenden prospektiven Studien validiert werden sollten, um ein höheres Evidenzniveau der Ergebnisse zu erreichen.

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

4.1 Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients (A1)

4.1.1 Zusammenfassung

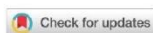
Eine Erhöhung des Herzenzyms Troponin I (TNI) ist ein bekanntes Phänomen bei Patienten mit nicht traumatischer Subarachnoidalblutung, wenngleich der Zusammenhang einer initialen TNI-Erhöpfung und kardiopulmonalen Parametern innerhalb der ersten 24 Stunden weitestgehend unbekannt ist. Das Ziel dieser Untersuchung war es, den Zusammenhang zwischen einer initialen Erhöhung des TNI-Spiegels und verschiedenen kardiopulmonalen Parametern innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie bei Patienten nach nicht traumatischer Subarachnoidalblutung zu evaluieren.

Retrospektiv wurden von Januar 2008 bis Februar 2017 konsekutiv 117 Patienten mit nicht traumatischer Subarachnoidalblutung analysiert, die in der Notaufnahme unseres Universitätsklinikums aufgenommen worden waren. Die Bestimmung des Serumspiegels von TNI erfolgte im Rahmen der initialen Blutentnahme bei Aufnahme. Des Weiteren wurden demographische Parameter, der initiale Glasgow Coma Scale (GCS) Score, der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)-Grad, der Fisher-Grad sowie die Applikationsrate von Noradrenalin in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und die inspiratorische Sauerstofffraktion innerhalb der ersten 24 Stunden analysiert.

Eine initiale Erhöhung des TNI war bei 32 (27,4 %) von 117 Patienten nachzuweisen. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen einer initialen TNI-Erhöpfung und einem schlechten WFNS-Grad ($p = 0,007$) und GCS-Score ($p = 0,003$) bei Aufnahme. Patienten mit einer TNI-Erhöpfung bei Aufnahme benötigten eine signifikant höhere inspiratorische Sauerstofffraktion ($p < 0,001$) innerhalb der ersten 24 Stunden. Im Gegensatz dazu zeigte sich keine Korrelation zwischen TNI und dem initialen Fisher-Grad sowie der benötigten Applikationsrate von Noradrenalin innerhalb der ersten 24 Stunden.

Bei Patienten mit nicht traumatischer Subarachnoidalblutung scheint TNI ein geeigneter Serumbiomarker zur frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Bedarf an inspiratorischer Sauerstofffraktion innerhalb der ersten 24 Stunden zu sein, sodass TNI die intensivmedizinische Therapie bei diesen Patienten optimieren könnte.

4.1.2 Originalpublikation



Original Research

Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients

Michael Bender, MD¹, Marco Stein, MD¹, Eberhard Uhl, MD¹, and Marcus H. T. Reings, MD²

Journal of Intensive Care Medicine
1-6

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0885066618824568

journals.sagepub.com/home/jic



Abstract

Objective: The elevation of serum cardiac troponin I (TNI) in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage (ntSAH) is a well-known phenomenon. However, the relation between elevated TNI and different cardiopulmonary parameters (CPs) within the first 24 hours after ntSAH is unknown. The present study was conducted to investigate the association between TNI and different CP in patients with ntSAH within the first 24 hours of intensive care unit (ICU) treatment. **Patients and Methods:** We retrospectively analyzed a consecutive group of 117 patients with ntSAH admitted to our emergency department between January 2008 and February 2017. Blood samples were taken to determine TNI values on admission. Demographic data, baseline Glasgow Coma Scale (GCS) score, World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) score, baseline Fisher grade (FG), norepinephrine application rate (NAR) in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, and inspiratory oxygen fraction (OF) were recorded within the first 24 hours. **Results:** An increased TNI value was found in 32 (27.4%) of 117 patients. There was a significant correlation between initial elevated TNI and a low WFNS score ($P = .007$), a low GCS score ($P = .003$) as well as a high OF ($P = <.001$). The FG ($P = .27$) and NAR ($P = .08$) within the first 24 hours of ICU treatment did not show any significant correlation. **Conclusions:** In the present study, an increased TNI value was significantly associated with a low WFNS score and GCS score on admission. The TNI was a predictor of the need for a higher OF within the first 24 hours after ntSAH so that TNI could be an informative biomarker to improve ICU therapy.

Keywords

troponin I, subarachnoid hemorrhage, cardiopulmonary parameters, cardiomyopathy, critical care biomarker

Introduction

Elevated troponin I (TNI) in combination with typical clinical symptoms of an acute coronary syndrome (ACS) and electrocardiogram (ECG) abnormalities is a sensitive biomarker for cardiac problems, for example, myocardial infarction or decompensated heart failure.¹ Previous studies reported TNI to be elevated in 20% to 40% of patients after nontraumatic subarachnoid hemorrhage (ntSAH).²⁻⁶ Furthermore, cardiopulmonary complications and ECG abnormalities are seen in patients shortly after ntSAH.^{2,5,7,8} Based on these phenomena, patients with initially elevated TNI are frequently taken first to coronary angiography instead of computed tomography (CT) scan, even if a thunderclap headache was reported. Cardiac problems in patients with ntSAH are often reversible. Left ventricular apical systolic akinesia resembling Takotsubo cardiomyopathy and myocardial stunning are typical cardiac problems after ntSAH.^{4,9-11} The mechanism of these reversible

cardiac problems is a type of focal subendocardial contraction band necrosis that results from an excessive release of catecholamines within the myocardium.^{4,12} Moreover, pulmonary problems frequently are a consequence of cardiac dysfunction. Furthermore, neurogenic pulmonary edema (NPE) is a well-known complication after central nervous system insults, for example, ntSAH. The incidence ranges from 2% to 42.9%.¹³ The release of catecholamines into the systemic circulation as well as elevated intracranial pressure triggers the incidence of

¹ Department of Neurosurgery, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

² Department of Neurosurgery, Bremen-Mitte Hospital, Bremen, Germany

Corresponding Author:

Michael Bender, Department of Neurosurgery, Justus-Liebig-University Gießen, Klinikstraße 33, 35392 Gießen, Germany.

Email: michael.bender@neuro.med.uni-giessen.de

NPE.¹³ A previous study reported a significant association between an increased TNI and a lower baseline GCS score, a higher Hunt and Hess grade, and a higher Fisher grade (FG) in patients with ntSAH.¹¹ Furthermore, a correlation between a poor neurological outcome and elevated TNI value has been reported.^{12,14} However, the impact of initially increased TNI values as an early biomarker on different cardiopulmonary parameters (CPs) within the first 24 hours after ntSAH is still unknown. The present study was conducted to investigate the association between TNI and different CPs in patients with ntSAH within the first 24 hours of intensive care unit (ICU) treatment.

Patients and Methods

Study Design and Patients

From January 2008 to February 2017, a total of 318 consecutive patients with the diagnosis of ntSAH were admitted to our emergency department and were retrospectively analyzed. The TNI value was determined in blood samples (ADVIA Centaur TnI—Ultra Assay, Siemens, Germany) taken at patients' admission. The diagnosis of SAH was made by CT scan or lumbar puncture, if the CT scan was negative for SAH before. We included all patients with ntSAH, in which a determination of TNI value after admission was performed ($n = 120$). Patients with acute cardiac decompensation due to coronary artery disease ($n = 3$) were excluded from the study. Patients with SAH based on vascular malformations, except an intracranial aneurysm, as well as patients after all kind of trauma were also excluded, resulting in a total number of 117 patients. The evidence of an intracranial aneurysm was found in 96 patients (aneurysmal SAH). In 21 patients, no intracranial aneurysm was found (nonaneurysmal SAH).

Methods

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Justus-Liebig-University (No: 26/14). Data were collected including demographic data, systolic blood pressure, and heart beat rate within the first 24 hours as well as medication history, hemoglobin value in g/dL, Glasgow Coma Scale (GCS) score, World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) score, FG, and intrahospital outcome. For FG, the initial CT scan was analyzed.¹⁵ Intrahospital outcome was evaluated with the modified Rankin Scale at discharge.¹⁶ Furthermore, hemoglobin value in g/dL was determined in a blood sample (XE 5000; Sysmex, Germany) on admission. We analyzed as CPs: (1) average norepinephrine application rate (NAR) and (2) inspiratory oxygen fraction (OF) within the first 24 hours of ICU treatment. The target values of systolic blood pressure were defined as 100 to 130 mm Hg for patients with nonaneurysmal ntSAH as well as aneurysmal ntSAH before clipping or coiling. After surgical or interventional treatment of intracranial aneurysms, systolic blood pressure was kept between 140 and 160 mm Hg. Blood pressure was measured in all patients by an invasive blood measurement system (Combitrans Monitoring

Set Arteriell, B. Braun, Melsungen, Germany). Target oxygen saturation was $\geq 95\%$ in patients before and after treatment. Oxygen saturation was measured by a pulse oximeter (Nellcor Adult SpO₂ sensor, Covidien Inc, Massachusetts). A central venous catheter was placed routinely (Arrow International, Inc, Reading, Pennsylvania). Intubation and mechanical ventilation were started if the GCS score was lower than 8 or the patients developed pulmonary complications. Cardiopulmonary parameters were continuously recorded (5-minute interval) and the data stored in our digital ICU data recording system. These data were used for analysis of the average NAR and OF. Patients were divided into 2 groups. The first group (TNI positive) was defined by a TNI value $>0.05 \mu\text{g/L}$, the second group (TNI negative) by a TNI value $\leq 0.05 \mu\text{g/L}$.

Statistical Analysis

For data analysis, the statistic program GraphPad Prism version 5 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, California) was used. Comparison of both groups (TNI positive and TNI negative) was performed with Mann-Whitney *U* test. A subgroup assay for the group TNI positive was done with Spearman correlation test. A *P* value $< .05$ was defined as the level of significance.

Results

Clinical and demographic data are summarized in Table 1. The study group consisted of a total of 117 patients. Mean age was 57.0 (12.2) years (range 28-89 years). There were 66 female and 51 male patients. A TNI value $>0.05 \mu\text{g/L}$ was found in 32 (27.3%) patients, while 85 (72.7%) patients showed no increased TNI. The median TNI value was $0.27 \mu\text{g/L}$ (range: $0.06\text{-}10.43 \mu\text{g/L}$) in the TNI-positive patients. We observed no significant difference in age ($P = .97$) and median FG between the TNI-positive and TNI-negative group ($P = .27$). The mean hemoglobin value of the TNI-positive group was 10.5 g/dL (range: $7.7\text{-}14.6 \text{ g/dL}$) and 11.2 g/dL (range: $7.8\text{-}16.1 \text{ g/dL}$) for the TNI-negative group, with no significant difference ($P = .57$). Median GCS score on admission of the entire study population was 11 (range: 3-15) with the median GCS score between the groups being significantly different ($P = .003$). Furthermore, a significant difference in the WFNS score at admission was found ($P = .007$). The median WFNS score in the TNI-positive group was 4.5 and 2 in the TNI-negative group (range: 1-5). We observed no significant difference regarding intrahospital outcome between the groups ($P = .1$). Furthermore, we identify no significant difference in preexisting chronic arterial hypertension ($P = .64$) and chronic pulmonary diseases ($P = .42$) as well as (1) antihypertensive drugs ($P = .84$), (2) β -blocker ($P = .5$), (3) long-term medication of cortisol ($P = .76$), and (4) antiobstructive medication ($P = .9$) between both the groups. There was also no significant difference in regard to mean systolic blood pressure ($P = .26$) and heart beat rate ($P = .73$) between both the cohorts within the first 24 hours. Average NAR of the entire population was $8.9 (10.7) \mu\text{g/kg/min}$. The TNI-positive group showed a higher

Table 1. Clinical Data and TNI Values.

Age, years, mean (SD)	57.0 (12.2)	57.1 (11.5)	57 (12.2)	.97
Female, n (%)	66 (56)	22 (69)	44 (52)	.1
Male, n (%)	51 (44)	10 (31)	41 (48)	
GCS, median (range) ^a	11 (3-15)	5.5 (3-15)	13 (3-15)	.003
Fisher grade, median (range) ^a	4 (1-4)	4 (1-4)	4 (1-4)	.27
WFNS, median (range) ^a	3 (1-5)	4.5 (1-5)	2 (1-5)	.007
Intracranial aneurysm, n (%) ^a	96 (82)	27 (84)	70 (82)	.8
No intracranial aneurysm, n (%) ^a	21 (18)	5 (16)	15 (18)	
Hemoglobin, g/dL, mean (SD) ^a	11 (3.6)	10.45 (3.2)	11.2 (3.9)	.57
Chronic arterial hypertension, n (%) ^a	59 (50)	15 (47)	44 (52)	.64
Antihypertensive drugs, n (%) ^a	53 (45)	14 (44)	39 (46)	.84
β-Blocker, n (%) ^a	34 (29)	11 (34)	23 (27)	.5
Chronic pulmonary diseases, n (%) ^a	28 (19)	6 (19)	22 (26)	.42
Long-term cortisol medication, n (%) ^a	27 (23)	8 (25)	19 (22)	.76
Antiobstructive medication, n (%) ^a	26 (22)	7 (22)	19 (22)	.9
mRS, median (range) ^b	4 (0-6)	5 (0-6)	4 (0-6)	.1
Heart rate, beats/min, mean (SD) ^c	84.3 (34.4)	86.2 (31.8)	82.7 (36.9)	.73
Systolic blood pressure, mm Hg, mean (SD) ^c	127.9 (51.3)	128.4 (54.3)	125.6 (48.3)	.26
Arterial oxygen partial pressure (mm Hg), mean (SD) ^c	107.5 (21.4)	110.3 (18.8)	106.7 (22.4)	.18
Oxygen saturation (%), mean (SD) ^c	96.7 (2.8)	97.3 ± 2.4	95.9 (3.2)	.79
PEEP level, median (range) ^c	7 (5-14)	7 (5-14)	7 (5-10)	.26
NAR, µg/kg/min, mean (SD) ^c	8.9 (10.7)	13.2 (14.4)	7.5 (8.7)	.08
OF, mean (SD) ^c	0.38 (0.14)	0.47 (0.16)	0.35 (0.12)	<.001

Abbreviations: GCS, Glasgow Coma Scale; NAR, norepinephrine application rate; OF, inspiratory oxygen fraction; TNI, troponin I; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies; mRS, modified Ranking Scale; SD, standard deviation; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aOn admission.

^bAt discharge.

^cWithin the first 24 hours of ICU treatment.

average NAR (13.2 [14.4] µg/kg/min) compared to the TNI-negative group (7.5 [8.7] µg/kg/min) within the first 24 hours on ICU. However, this difference was not significant ($P = .08$). The overall average OF was 0.38 (0.14), without a significant difference between the groups concerning mean oxygen saturation ($P = .79$) and arterial oxygen partial pressure ($P = .18$). We identify a significant difference in OF between both the groups ($P < .001$). In the TNI-positive group, average OF was 0.47 (0.16) compared to an average OF of 0.35 (0.12) in the TNI-negative group. Furthermore, we observed no difference in regard to applied positive end-expiratory pressure level between both groups in mechanically ventilated patients ($P = .26$). In only 2 patients, an NPE was occurred. One patient developed an NPE on day 5 (cohort TNI positive) and another patient on day 4 (cohort TNI negative) after ntSAH. However, no patient of our entire study population developed an NPE within the first 24 hours of ICU after ntSAH. As shown in Figures 1 and 2, the subgroup assay with the Spearman correlation test showed a significant positive correlation between TNI-positive group and average NAR ($r = 0.55$, confidence interval [CI], 0.239-0.759, $P = .001$) but not for OF ($r = 0.33$, CI, -0.196 to 0.505, $P = .33$).

Discussion

The troponin complex is subdivided in 3 isoforms, troponins T, I, and C.¹⁷ Troponins T and I are cardiac isoforms, whereas troponin C is an isoform of skeletal and cardiac muscle.¹⁷

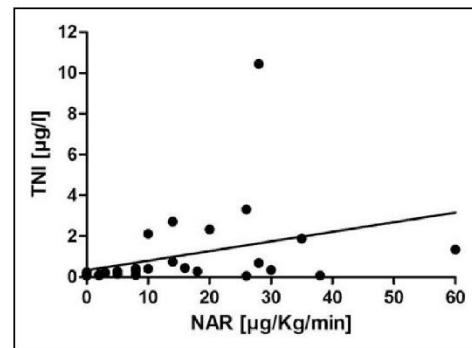


Figure 1. Correlation of TNI value and average NAR in the TNI-positive group. Spearman correlation test. Significant correlation between average NAR and initial TNI ($r = 0.55$, CI, 0.239-0.759, $P = .001$). CI indicates confidence interval; NAR, norepinephrine application rate; TNI, troponin I.

Troponin I (TNI) is routinely used for management of ACS. An elevated TNI value in combination with typical clinical symptoms of an ACS and ECG abnormalities is a sensitive marker for cardiac problems.^{1,18} In cardiological diagnostics, such as coronary angiography, a pathological correlate-like coronary artery stenosis is often found.¹ In this constellation, elevated TNI indicates a reduced or stopped oxygen perfusion of the myocardium based on a coronary artery stenosis or decompensated heart failure. However, elevated TNI values

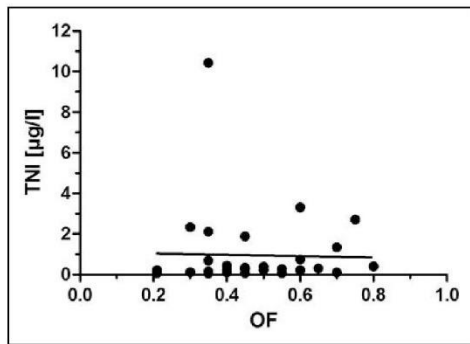


Figure 2. Correlation of TNI and OF in the TNI-positive group. Spearman correlation test. No significant correlation was found ($r = 0.33$, CI, -0.196 to 0.505 , $P = .33$). CI indicates confidence interval; OF, inspiratory oxygen fraction. TNI, troponin I.

are also found in 20% to 40% of patients after ntSAH as well as cardiopulmonary complications.⁶ These complications, including left ventricular apical systolic akinesia and myocardial stunning, are often reversible and based on a type of focal subendocardial contraction band necrosis that results from an excessive release of catecholamines within the myocardium.^{4,6,11,19} Masuda et al reported an elevated activity of the sympathetic nervous system in the acute phase of SAH.²⁰ This elevated activity could induce myocardial damage and contribute to the development of cardiac dysfunction. The clinical manifestation of reversible cardiac dysfunction and/or pulmonary problems, including NPE, is frequently seen within the first 24 hours of ICU stay in patients with SAH.^{4,14} Nastasovic et al reported higher cardiac serum biomarkers in patients with SAH with NPE.¹³ Therefore, it is not unusual that these patients with an initially elevated TNI value and cardiopulmonary complications are taken directly to coronary angiography, where often no morphological substrate is found. With regard to the underlying disease, this procedure will significantly delay the correct diagnostic process and expose the patient to unnecessary additional risks. Previous studies showed that an increased TNI in patients with ntSAH is not associated with coronary stenosis.^{6,17} In addition, myocardial dysfunction in the absence of coronary stenosis has been reported in SAH animal models and other types of intracerebral hemorrhage.²¹ However, the pathophysiological pathway of TNI elevation after ntSAH and cardiac dysfunction without coronary artery stenosis and decompensated heart failure as well as the occurrence of NPE is not completely understood.^{13,22-25} Tung and colleagues reported about 20% to 40% increased TNI values in patients with ntSAH.⁶ This is comparable to our results with TNI being increased in 27.4% of patients with ntSAH. Similar to other studies, we found a significant association between elevated TNI values and an initially low GCS and high WFNS score.^{11,26} However, in contrast to these previous publications, the initial FG was not associated with an elevated TNI value in the present study. Furthermore, we observed a significant correlation between initially elevated TNI and OF ($P = <.001$).

Previous publications reported a correlation of elevated cardiac biomarkers on admission and the occurrence of NPE as well as pulmonary complications in patients with SAH so that cardiac biomarkers probably could be a predictor for pulmonary complications in patients after ntSAH.^{13,14} For NAR, there was no significant difference between both the groups in the present study ($P = .08$), although in the TNI-positive group a significant positive correlation of increasing TNI values with higher NAR was observed. An explanation could be that cardiac problems in patients with SAH, for example Takotsubo cardiomyopathy, are often reversible.¹⁰ In our opinion, an initially elevated TNI value probably displays only an acute reversible cardiac damage, for example, Takotsubo cardiomyopathy, that usually improves after successful ICU treatment.¹⁰ Patients with highly increased TNI values may have more reversible regional wall motion abnormalities with consecutive lower blood pressure and reduced oxygen perfusion of the myocardium. For that reason, these patients get higher NAR for blood pressure treatment. However, this hypothesis needs further evaluation.

There are several limitations in the present study. The most important limitation is the retrospective character with its well-known problems. Further, we investigated only 2 CPs in patients within the first 24 hours after ntSAH: NAR and OF. More pulmonary and cardiac parameters could be assessed using, for example, a pulse contour cardiac output system (PICCO).²⁷⁻³⁰ With such systems, pulmonary and cardiac parameters can be continuously recorded and analyzed. In addition, these systems in combination with an ECG can be useful to understand the pathophysiological pathways of cardiac complications and NPE. We routinely use PICCO catheters in patients with septic shock. However, it is no standard procedure in patients with SAH. A further limiting factor is that ECG changes could not be evaluated exactly. In all patients at our ICU, a 3-lead ECG was performed directly on patients monitor; however, these ECGs were unfortunately not digital recorded. Based on this fact and the retrospective character of our study, an accurate analysis and correlation of ECG abnormalities with our results were not possible. Nevertheless, this important and interesting question should be evaluated in a further prospective study. Another limitation is the different target value of systolic blood pressure within the first 24 hours after ntSAH. In patients with aneurysmal SAH before treatment and patients with nonaneurysmal SAH, other target blood pressures are performed than in patients after surgical or interventional treatment or particularly in patients with vasospasm. However, this difference is due to the fact that after intervention different systolic blood pressures are necessary to prevent rebleeding on the one hand and vasospasm on the other hand in patients after ntSAH. Further limiting factors are different long-term medications of the patients, especially antihypertensive drugs. This fact could be a contributing factor for the blood pressure management. Another limitation could be the different time between ictus of SAH and admission on the ICU, although a certain analyzing of this important point is retrospectively very difficult due to an inhomogeneous documentation.

Despite these limitations, this study could be helpful for the identification of patients who could potentially develop cardiopulmonary complications within the first 24 hours after ntSAH. Especially, patients with a high risk for cardiopulmonary complications may be detected earlier and considered for an invasive hemodynamic monitoring (eg, PICCO) and therapy.

Conclusion

This study evaluated for the first time CPs within the first 24 hours after ntSAH. Our data show that an elevated TNI value can be a predictor for the need of a higher OF within the first 24 hours after ntSAH. Furthermore, an initially elevated TNI value was significantly associated with a higher WFNS score and lower GCS score. Biomarkers such as TNI could be helpful to improve ICU therapy in patients after ntSAH. Nevertheless, the above-mentioned limitations of the study have to be considered and these preliminary results should be investigated in a prospective study with more invasive and noninvasive CPs.

Authors' Note

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study, formal consent is not required.


Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Michael Bender  <https://orcid.org/0000-0001-5370-3226>

References

- Bhoi S, Verma P, Vankar S, Galwankar S. High sensitivity troponins and conventional troponins at the bedside. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(3):253-266. doi:10.4103/2229-5151.141471.
- Schubert A. Cardiovascular therapy of neurosurgical patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(4):483-496.
- Gupte M, John S, Prabhakaran S, Lee VH. Troponin elevation in subarachnoid hemorrhage does not impact in-hospital mortality. *Neurocrit Care.* 2013;18:368-373. doi:10.1007/s12028-012-9813-y.
- Jeon IC, Chang CH, Choi BY, Kim MS, Kim SW, Kim SH. Cardiac troponin I elevation in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46:99-102. doi:10.3340/jkns.2009.46.2.99.
- Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005;112:2851-2856. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533620.
- Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004;35:548-551. doi:10.1161/01.STR.0000114874.96688.54.
- Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005;112:3314-3319. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239.
- Urbaniak K, Merchant AI, Amin-Hanjani S, Roitberg B. Cardiac complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2007;67:21-28. doi:10.1016/j.surneu.2006.08.065.
- Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(3):636-640.
- Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown JRD, Wijidicks EFM. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg.* 2006;105:264-270. doi:10.3171/jns.2006.105.2.264.
- Ramappa P, Thatai D, Coplin W, et al. Cardiac troponin-I: a predictor of prognosis in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8:398-403. doi:10.1007/s12028-007-9038-7.
- Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1328-1335.
- Nastasovic T, Milakovic B, Marinkovic JE, Grujicic D, Stosic M. Could cardiac biomarkers predict neurogenic pulmonary edema in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159:705-712. doi:10.1007/s00701-017-3091-6.
- Schuiling WJ, Dennesen PJ, Tans JT, Kingma LM, Algra A, Rinkel GJ. Troponin I in predicting cardiac or pulmonary complications and outcome in subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1565-1569. doi:10.1136/jnnp.2004.060913.
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6(1):1-9.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(4):604-607.
- Zhang L, Wang Z, Qi S. Cardiac troponin elevation and outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc.* 2015;24:2375-2384. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.030.
- Kumar PV, Vannemreddy P, Kumar D, Nanda A, Reddy P. Cardiac troponin I levels are a marker of myocardial dysfunction in subarachnoid hemorrhage and predicts poor neurologic outcome. *J La State Med Soc.* 2011;163(5):257-260.
- Zaroff JG, Pawlikowska L, Miss JC, et al. Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006;37(7):1680-1685. doi:10.1161/01.STR.0000226461.52423.dd.

20. Masuda T, Sato K, Yamamoto S, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke*. 2002;33(6):1671-1676.
21. Sato K, Masuda T, Izumi T. Subarachnoid hemorrhage and myocardial damage clinical and experimental studies. *Jpn Heart J*. 1999;40(6):683-701.
22. Kothavale A, Banki NM, Kopelnik A, et al. Predictors of left ventricular regional wall motion abnormalities after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4:199-205. doi:10.1385/NCC:4:3:199.
23. Banki NM, Zaroff JG. Neurogenic cardiac injury. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2003;5(6):451-458.
24. Banki N, Kopelnik A, Tung P, et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2006;105:15-20. doi:10.3171/jns.2006.105.1.15.
25. Kopelnik A, Fisher L, Miss JC, et al. Prevalence and implications of diastolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;3:132-138. doi:10.1385/NCC:3:2:132.
26. Salem R, Vallée F, Dépret F, et al. Subarachnoid hemorrhage induces an early and reversible cardiac injury associated with catecholamine release: one-week follow-up study. *Crit Care*. 2014;18:558. doi:10.1186/s13054-014-0558-1.
27. Metzelder SM, Coburn M, Stoppe C, et al. Accuracy and precision of calibrated arterial pulse contour analysis in patients with subarachnoid hemorrhage requiring high-dose vasopressor therapy: a prospective clinical trial. *Crit Care*. 2014;18:R25. doi:10.1186/cc13715.
28. Watanabe A, Tagami T, Yokobori S, et al. Global end-diastolic volume is associated with the occurrence of delayed cerebral ischemia and pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage. *Shock*. 2012;38:480-485. doi:10.1097/SHK.0b013e31826a3813.
29. Obata Y, Takeda J, Sato Y, Ishikura H, Matsui T, Isotani E. A multicenter prospective cohort study of volume management after subarachnoid hemorrhage: circulatory characteristics of pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2016;125(2):254-263. doi:10.3171/2015.6.JNS1519.
30. Mutoh T, Ishikawa T, Kobayashi S, Suzuki A, Yasui N. Performance of third-generation FloTrac/Vigileo system during hyperdynamic therapy for delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2012;3:99. doi:10.4103/2152-7806.100195.

4.2 Serum Cortisol as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients (A2)

4.2.1 Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung stellt eine akute Stresssituation dar, die zu einer erhöhten Freisetzung des Glukokortikoidhormons Cortisol führen kann. Des Weiteren sind kardiopulmonale Komplikationen sowie eine Erhöhung des Serumspiegels von Troponin I (TNI) gehäuft mit dem Auftreten einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung assoziiert. Die vorliegende Studie analysierte den Einfluss von Cortisol auf kardiale und pulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.

Es wurden retrospektiv 104 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung evaluiert, deren Aufnahme von Januar 2008 bis April 2017 erfolgte. Hierzu wurden demographische Daten sowie der initiale Glasgow Coma Scale (GCS)-Score, der World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)-Grad und der Fisher-Grad erhoben. Die Bestimmung der Serumspiegel von Cortisol und TNI erfolgte aus den initial entnommenen Blutproben. Als kardiopulmonale Parameter wurden die durchschnittlich benötigte Applikationsrate von Noradrenalin sowie die inspiratorische Sauerstofffraktion innerhalb der ersten 24 Stunden definiert.

Ein initial erhöhter Serumspiegel von Cortisol wurde bei 44 (42 %) Patienten nachgewiesen und 27 (26 %) Patienten zeigten einen erhöhten TNI-Spiegel im Serum. Patienten mit einem initial erhöhten Serumcortisolspiegel benötigten signifikant höhere Applikationsraten von Noradrenalin ($p = 0,04$). Patienten mit einem initial erhöhten TNI-Spiegel hatten einen niedrigeren GCS-Score ($p = 0,0013$) sowie einen höheren WFNS-Grad ($p = 0,003$) bei Aufnahme und benötigten eine signifikant höhere Applikationsrate von Noradrenalin ($p = 0,02$) sowie eine höhere inspiratorische Sauerstofffraktion ($p = 0,0008$) innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung.

In dieser Untersuchung zeigte sich der Nutzen der Serumbiomarker TNI sowie, mit Einschränkungen, von Serumcortisol zur frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit der Notwendigkeit einer erhöhten kardiopulmonalen Unterstützung innerhalb der ersten 24 Stunden nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Beide frühzeitigen Serumbiomarker könnten somit zur Verbesserung der intensivmedizinischen Behandlung beitragen.

4.2.2 Originalpublikation



Original Research

Serum Cortisol as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients

Michael Bender, MD¹, M. Stein, MD¹, E. Uhl, MD¹, and M. H. T. Reinges, MD²

Journal of Intensive Care Medicine
1-7

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0885066619837910

journals.sagepub.com/home/jic



Abstract

Objective: Cardiopulmonary complications/stress are well-known phenomena in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and might be associated with an elevated serum troponin I (TNI) level. Since the glucocorticoid hormone cortisol is released during stress situations, the present study was conducted to investigate the influence of serum cortisol (SC) on cardiac and pulmonary parameters in patients after aSAH within the first 24 hours of intensive care unit (ICU) treatment. **Patients and Methods:** We retrospectively analyzed a cohort of 104 patients with aSAH admitted to our emergency department between January 2008 and April 2017. Blood samples were taken to determine SC and TNI. Demographics, initial Glasgow Coma Scale (GCS) score, World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) score, and Fisher grade were evaluated retrospectively. Mean norepinephrine application rate (NAR) in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and mean inspiratory oxygen fraction (OF) within the first 24 hours were defined as cardiopulmonary parameters. **Results:** An elevated SC value was found in 44 (42%) patients, and 27 (26%) patients showed an increased TNI value. In patients with initially increased SC value, a significant higher NAR ($P = .04$) was needed. Furthermore, patients with initially elevated TNI value had a lower GCS score ($P = .0013$) and a higher WFNS score ($P = .003$) on admission and required a higher NAR ($P = .02$) as well as OF ($P = .0008$) within the first 24 hours of ICU treatment. **Conclusions:** In the current study, initially elevated SC values were associated with a higher need of NAR within the first 24 hours of ICU treatment after aSAH. Moreover, patients with initially elevated TNI values required an increased NAR and a higher OF so that these biomarkers could be useful to improve ICU treatment.

Keywords

serum cortisol, troponin I, intensive care biomarker, subarachnoid hemorrhage, cardiopulmonary stress

Introduction

Cortisol is a glucocorticoid hormone released in response to stress.¹ The release of serum cortisol (SC) follows a circadian rhythm with peaks between 6 and 8 AM and a low mark between 6 and 12 PM. Physiological reactions of cortisol include hyperglycemia, higher risk of venous thrombosis, and retention of sodium as well as hypertension. Previous studies investigated cortisol levels in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and described associations with electrocardiographic abnormalities, poor outcome, and mortality.²⁻⁴ In contrast, it is known that aSAH may cause a long-term hypopituitarism with a prevalence of 37.5% to 55%, which could clinically appear as hypotension and/or electrolyte disturbance so that cortisol levels seem to be an important factor concerning cardiac and pulmonary stress in patients after aSAH.⁵ Another predictor to visualize cardiac and pulmonary stress might be troponin I (TNI) as a sensitive cardiac biomarker. After aSAH,

cardiopulmonary stress is a well-known phenomenon, which is mostly reversible.⁶ Typical cardiac complications after aSAH are left ventricular apical systolic akinesia resembling Takotsubo cardiomyopathy and myocardial stunning, in which TNI is a sensitive indicator.^{3,4,7-9} Previous studies report about a range of 20% to 40% of elevated serum TNI values in patients after aSAH.^{7,10-14} These reversible cardiac problems result

¹ Department of Neurosurgery, Justus-Liebig-University Gießen, Gießen, Germany

² Department of Neurosurgery, Bremen-Mitte Hospital, Bremen, Germany

Received January 17, 2019. Received revised February 20, 2019. Accepted February 25, 2019.

Corresponding Author:

Michael Bender, Department of Neurosurgery, Justus-Liebig-University Gießen, Klinikstraße 33, 35392 Gießen, Germany.

Email: michael.bender@neuro.med.uni-giessen.de

from an excessive release of catecholamines within the myocardium.^{7,15} Furthermore, neurogenic pulmonary edema (NPE) is a typical complication after a central nervous system insult with an incidence ranging from 2% to 42.9%.¹⁶ Neurogenic pulmonary edema can be triggered by elevated intracranial pressure as well as by released catecholamines into the systemic circulation.¹⁶ Previous studies reported a significant association between an increased TNI and a lower baseline Glasgow Coma Scale (GCS) score, electrocardiogram abnormalities, a higher Hunt & Hess grade, and higher Fisher grade in patients with aSAH.^{10,13,17-19} Especially, cardiac and pulmonary complications are often seen in patients immediately after aSAH, which could supply to an increased need of circulation support and inspiratory oxygen fraction (OF). On this account, TNI can be used as a cardiac biomarker. The first 24 hours of intensive care unit (ICU) treatment in patients after aSAH may be strongly linked to cardiac and pulmonary complications. Early identification of high-risk patients using biomarkers such as SC or TNI may be helpful to improve ICU treatment.

The impact of initially elevated SC value as an early biomarker on cardiopulmonary parameters (CP) within the first 24 hours after aSAH is still unknown. The purpose of the present study was to evaluate the association of initial SC values and CPs within the first 24 hours of ICU treatment in patients after aSAH.

Patients and Methods

We retrospectively analyzed a consecutive cohort of 321 patients with the diagnosis of SAH who were admitted to our emergency department (ED) from January 2008 to April 2017. The study protocol was approved by the ethical committee of the Justus-Liebig-University (No: 26/14).

Study Design

All patients with aSAH, in who determination of SC value and TNI value was performed on admission were included. The determination of TNI value (ADVIA Centaur TnI-Ultra Assay, Siemens, Germany) and SC value (ADVIA Centaur Cortisol Assay, Siemens, Germany) were taken by blood sample directly on admission. The diagnosis of SAH was made by computer tomography (CT) scan or lumbar puncture if the CT scan was negative for SAH. Evidence of intracranial aneurysm was performed with CT angiography and/or digital cerebral angiography. Exclusion criteria were (1) no determination of SC value and/or TNI value on admission ($n = 86$); (2) acute cardiac injury due to evidenced coronary artery stenosis in coronary angiography or new wall motion abnormality in echocardiography as well as cardiopulmonary reanimation ($n = 19$); (3) age under 18 years ($n = 2$); (4) medication of cortisol ($n = 59$); (5) adrenal diseases ($n = 12$); (6) pituitary diseases ($n = 9$); (7) SAH based on another vascular malformation than an aneurysm ($n = 25$); and (8) patients with SAH and none evidence of intracranial aneurysm (non-aSAH; $n = 5$), resulting in a total number of 104

patients. Data were collected retrospectively including demographics, baseline GCS score, hemoglobin value in g/dL (XE 5000; Sysmex, Germany) on admission, intrahospital outcome, procedure of aneurysm treatment (interventional vs surgical treatment), systolic blood pressure and heart beat rate within the first 24 hours, medication history, and World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) score. Baseline Fisher grade was extracted from initial CT scan.²⁰ The WFNS score and GCS score were determined using the first documented neurological examination at the ambulance through the emergency doctor. We defined the average norepinephrine application rate (NAR) in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and average inspiratory OF within the first 24 hours of ICU treatment as CPs. We analyzed the first chest X-ray after admission in all patients concerning the occurrence of (1) pulmonary edema, (2) pneumothorax, (3) pulmonary infiltrate, and (4) pulmonary atelectasis. For occurrence of delayed cerebral ischemia, the last CT scan within inpatient treatment was analyzed. Intrahospital outcome was evaluated with the modified Rankin Scale (mRS) at discharge.²¹

Clinical Management

All patients were referred primary to 1 of the 2 EDs of our university hospital (internal/neurological ED or surgical ED). After making the diagnosis of aSAH, all patients were further treated at our ICU. Systolic blood pressure was kept between 100 and 130 mm Hg for patients with aneurysmal SAH before treatment and 140 and 160 mm Hg after surgical or interventional treatment of ruptured aneurysms within the first 24 hours of ICU treatment. In all patients, invasive blood pressure measurement was performed (Combitrans Monitoring Set Arteriell; B. Braun, Melsungen, Germany). Oxygen saturation was measured by a pulse oximeter (Nellcor Adult SpO₂ Sensor; Covidien IIC, Massachusetts) and kept $\geq 95\%$. Arterial oxygen partial pressure was measured by taken arterial blood samples and using blood gas analysis (ABL 800 FLEX; Radiometer Copenhagen, Krefeld, Germany) every 4 hours. Target arterial oxygen partial pressure was ≥ 100 mm Hg within the first 24 hours after SAH. Application of intravenous drugs was routinely performed through a central venous catheter (Arrow International, Inc., Reading, Pennsylvania). Intubation and mechanical ventilation in a pressure-controlled mode were started, if the GCS score was lower than 8 or the patients developed respiratory insufficient. Sedation was performed with propofol and sufentanil to a Richmond Agitation-Sedation Scale score of -4 within the first 24 hours of ICU treatment.²² In all patients with initially increased TNI value, an electrocardiogram and echocardiography was performed. In case of ST-segment elevation or depression in the electrocardiogram and/or new or suspect wall motion abnormality in the echocardiogram as indicator of an acute and real cardiac injury, patients were transferred to coronary angiography and were excluded from the study. All other patients with initial elevation in TNI were treated with best medical care at our ICU, and serial measurements of TNI were not routinely performed based on the lack of therapeutic consequence. Elevation of TNI

value in these patients were interpreted as 'cerebral' and not cardiac triggered. Initial blood samples were taken at the ED, and determination of troponin I and cortisol was routinely performed in all patients, independent of current clinical somatology, at the ED of internal medicine and neurology (conservative blood sample spectrum). In contrast, the determination of TNI and cortisol at the surgical ED was only performed if it was clinically indicated (eg, ST-segment elevation or depression in the electrocardiogram, cardiac arrhythmia, or angina pectoris).

To analyze the average NAR and OF, we used the continuously digital recorded NAR per minute and inspiratory OF in all patients (n = 104) from admission on ICU up to 24 hours.

Statistical Analysis

For analyzing the impact of initially cortisol value on cardiac and pulmonary parameters within the first 24 hours, patients were stratified into 2 groups, respectively, (1) patients with a SC value >26 µg/dL (SC positive) and (2) patients with a SC value ≤26 µg/dL (SC negative). The cut off level for stratification was calculated by using the average cortisol value of the entire study population (26 µg/dL) on admission. Furthermore, the entire study population was divided into (3) patients with initially elevated TNI value > 0.05 µg/L (TNI positive) and (4) patients with initial negative TNI value ≤ 0.05 µg/L (TNI negative). A cut off value for TNI > 0.05 µg/L is defined as positive at our laboratory test.

Data are expressed as mean (standard deviation) if normally distributed and as median for parameters with non-normal distribution. χ^2 test and *t* test were used to compare the parameters of the different groups. Correlations were assessed by Spearman correlation. For data analysis, the statistic program GraphPad Prism Version 5 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, California) was used. A *P* < .05 was defined as the level of significance.

Results

The study population consisted of a total of 104 patients with a mean age of 57.2 (12.1) years (range: 28-89 years). There were 57 female and 47 male patients. Mean SC level on admission was 26.1 ± 17.9 µg/dL. In the entire study population, 44 (42%) patients had an SC value >26 µg/dL, and 27 (26%) patients had an increased TNI value > 0.05 µg/L. Increased SC value on admission was found in 26 (96%) of 27 patients with initially elevated TNI. The median WFNS score of the entire study population on admission was 3 (range: 1-5), and 70 patients (67%) were intubated and mechanically ventilated within the first 24 hours of ICU treatment. Treatment of ruptured aneurysm was performed within the first 24 hours after admission in all cases. Surgical treatment (clipping) was performed 49 (47%) patients, and 55 (53%) patients were treated with an interventional procedure (coiling). We observed an average systolic blood pressure of 132 ± 14 mm Hg and arterial oxygen partial pressure of 111 ± 30 mm Hg as well as an oxygen saturation of 98% ± 2%. At discharge, the median mRS score was 4 (range: 0-6), and delayed cerebral ischemia

Table 1. Baseline Data.

Baseline data	All Patients, (n = 104)
Age, years, mean (SD) ^a	57.2 (12.1)
Female, n (%) ^a	57 (55%)
Male, n (%) ^a	47 (45%)
TNI positive, n (%) ^a	27 (26%)
TNI negative, n (%) ^a	77 (74%)
Fisher grade, median (range) ^a	4 (1-4)
WFNS score, median (range) ^a	3 (1-5)
GCS score, median (range) ^a	11 (3-15)
Cortisol value, µg/dL, mean (SD) ^a	26.1 (17.9)
Hemoglobin, g/dL, mean (SD) ^a	12.9 (1.8)
Chronic arterial hypertension, n (%) ^a	38 (37%)
Chronic pulmonary diseases, n (%) ^a	22 (21%)
Antihypertensive drugs, n (%) ^a	36 (35%)
β-Blocker, n (%) ^a	17 (16%)
Anti-obstructive medication, n (%) ^a	15 (14%)
Mechanically ventilated patients, n (%) ^b	70 (67%)
Heart rate, beats per minute, mean (SD) ^b	76 (2)
Systolic blood pressure, mm Hg, mean (SD) ^b	132 (14)
Arterial oxygen partial pressure, mm Hg, mean (SD) ^b	111 (20)
Oxygen saturation (%), mean (SD) ^b	98 (2)
PEEP level, median (range) ^b	7 (5-12)
NAR, µg/kg/min, mean (SD) ^b	0.13 (0.15)
OF, mean (SD) ^b	37 (14)
Interventional treatment of aneurysm (coiling), n (%) ^b	55 (53%)
Surgical treatment of aneurysm (clipping), n (%) ^b	49 (47%)
Chest X-ray, n (%) ^a	104 (100%)
Pulmonary edema, n (%) ^a	6 (6%)
Pneumothorax, n (%) ^a	8 (8%)
Pulmonary infiltrate, n (%) ^a	26 (25%)
Pulmonary atelectasis, n (%) ^a	11 (11%)
mRS, median (range) ^c	4 (0-6)
Delayed cerebral ischemia, n (%) ^c	14 (14%)

Abbreviations: GCS, Glasgow Coma Scale; ICU, intensive care unit; mRS, modified Rankin Scale; NAR, norepinephrine application rate; OF, inspiratory oxygen fraction; TNI, troponin I; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies; PEEP, positive end-expiratory pressure, SD: standard deviation.

^aOn admission.

^bWithin the first 24 hours of ICU treatment.

^cAt discharge.

occurred in 14 (14%) patients. We identify the occurrence of (1) pulmonary edema (n = 6), (2) pneumothorax (n = 8), (3) pulmonary infiltrate (n = 26), and (4) pulmonary atelectasis (n = 11) in the first chest X-ray after admission. Demographic data are summarized in Table 1.

Patients with initially higher SC value had a higher Fisher grade (*P* = .007) on admission. There was no significant difference between the SC-positive group and SC-negative group regarding age (*P* = .45), gender (*P* = .45), treatment of ruptured aneurysm (*P* = .91) as well as WFNS score (*P* = .6) and GCS score (*P* = .78) on admission. Furthermore, no significant difference in the preexisting of chronic arterial hypertension (*P* = .7), chronic pulmonary diseases (*P* = .88), antihypertensive drugs (*P* = .7) as well as anti-obstructive medication (*P* = .45) was found. Moreover, no significant difference in regard of inspiratory OF (*P* = .43) and median positive end-expiratory

pressure (PEEP) level ($P = .65$) was observed to accomplish target oxygen saturation and arterial oxygen partial pressure in both groups within the first 24 hours. However, a significant higher average NAR was required in patients with a cortisol value >26 $\mu\text{g/dL}$ (SC positive) on admission in comparison to the SC-negative ($P = .04$) cohort within the first 24 hours of ICU treatment. At discharge, no difference between both groups concerning median mRS score ($P = .14$) and occurrence of delayed cerebral ischemia ($P = .3$) was found (Table 2). Moreover, mean cortisol level in patients admitted between 12 PM and 12 AM was 26.0 ± 17.9 $\mu\text{g/dL}$ ($n = 47$) and 26.1 ± 17.4 $\mu\text{g/dL}$ in patients admitted between 12 PM and 12 AM ($n = 57$), without any significant difference ($P = .79$).

There was no significant difference between the TNI-positive group and TNI-negative group regarding age ($P = .75$), gender ($P = .15$), mean cortisol value on admission ($P = .12$), treatment of ruptured aneurysm ($P = .75$) as well as preexisting chronic arterial hypertension ($P = .9$) and chronic pulmonary diseases ($P = .48$). However, patients with initially elevated TNI value had a significantly higher median WFNS score ($P = .003$) and lower median GCS score ($P = .0013$) on admission as well as a higher mRS score at discharge ($P = .04$). In the TNI-positive cohort, there were significantly more patients intubated and mechanically ventilated ($P = .006$) within the first 24 hours. In addition, patients with elevated TNI value on admission required a higher average OF ($P = .0008$) and NAR ($P = .02$) to accomplish the targets of oxygen saturation, average arterial oxygen partial pressure, and systolic blood pressure within the first 24 hours of ICU treatment after aSAH as shown in Table 3. Furthermore, there was no significant correlation ($r = .16$, confidence interval: -0.04 to 0.35 ; $P = .1$) between TNI value and SC value in the investigated cohorts.

Discussion

The hypothalamic–pituitary–adrenal axis is an important part of human's natural response to acute stress situations. One of the most important stress hormones is cortisol. Hyperglycemia, retention of sodium, and hypertension are physiological functions of cortisol. Several studies reported about increased cortisol levels in patients with SAH and its association with electrocardiographic abnormalities, poor clinical outcome, and mortality.^{2,23} Furthermore, elevated TNI value in combination with electrocardiographic and echocardiographic abnormalities could be a sensitive marker for cardiac stress/injury and is found in 20% to 40% of patients after aSAH.^{14,16,24} To our knowledge, this is the first study to investigate the association of SC value, as stress biomarker, on cardiac and pulmonary parameters within the first 24 hours of ICU treatment in patients after aSAH.

Cortisol

In the entire study population, elevated cortisol values on admission were observed in 42% ($n = 44$) of the patients, with no difference concerning time of admission. We identify no

Table 2. Serum Cortisol Value.

Parameters	Cortisol-Positive Cohort, (n = 44)	Cortisol-Negative Cohort, (n = 60)	P Value
Age, years, mean (SD) ^a	58 (11.3)	56.6 (12.8)	.45
Female, n (%) ^a	26 (59%)	31 (52%)	.45
Male, n (%) ^a	18 (41%)	29 (48%)	
TNI positive, n (%) ^a	14 (32%)	13 (22%)	.24
TNI negative, n (%) ^a	30 (68%)	47 (78%)	
Fisher grade, median (range) ^a	4 (2-4)	4 (1-4)	.07
WFNS score, median (range) ^a	3 (1-5)	3 (1-5)	.6
GCS score, median (range) ^a	11 (3-15)	12 (3-15)	.78
Hemoglobin, g/dL, mean (SD) ^a	12.9 (1.5)	13 (2)	.3
Chronic arterial hypertension, n (%) ^a	17 (39%)	21 (35%)	.7
Chronic pulmonary diseases, n (%) ^a	9 (21%)	13 (22%)	.88
Antihypertensive drugs, n (%) ^a	16 (36%)	20 (33%)	.7
β -Blocker, n (%) ^a	6 (14%)	11 (18%)	.5
Anti-obstructive medication, n (%) ^a	5 (11%)	10 (17%)	.45
Mechanically ventilated patients, n (%) ^b	27 (61%)	43 (72%)	.27
Heart rate, beats per minute, mean (SD) ^b	73 (23)	73 (21)	.79
Systolic blood pressure, mm Hg, mean (SD) ^b	125 (30)	129 (28)	.26
Arterial oxygen partial pressure, mm Hg, mean (SD) ^b	106 (32)	107 (26)	.68
Oxygen saturation, %, mean (SD) ^b	98 (2)	98 (2)	.85
PEEP level, median (range) ^b	7 (5-12)	7 (5-12)	.65
NAR, $\mu\text{g/kg/min}$, mean (SD) ^b	0.18 (0.17)	0.1 (0.1)	.04
OF, mean (SD) ^b	36 (16)	37 (13)	.43
Interventional treatment of aneurysm (coiling), n (%) ^b	23 (52%)	32 (53%)	.91
Surgical treatment of aneurysm (clipping), n (%) ^b	21 (48%)	28 (47%)	
Chest X-ray, n (%) ^a	44 (100%)	60 (100%)	
Pulmonary edema, n (%) ^a	1 (2%)	2 (3%)	.75
Pneumothorax, n (%) ^a	2 (5%)	2 (3%)	.75
Pulmonary infiltrate, n (%) ^a	4 (9%)	8 (13%)	.5
Pulmonary atelectasis, n (%) ^a	4 (9%)	3 (5%)	.4
mRS, median (range) ^c	5 (0-6)	4 (0-6)	.14
Delayed cerebral ischemia, n (%) ^c	10 (23%)	9 (15%)	.3

Abbreviations: GCS, Glasgow Coma Scale; ICU, intensive care unit; mRS, modified Rankin Scale; NAR, norepinephrine application rate; OF, inspiratory oxygen fraction; PEEP, positive end-expiratory pressure; SD, Standard deviation; TNI, troponin I; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies.

^aOn admission.

^bWithin the first 24 hours of ICU treatment.

^cAt discharge.

significant differences concerning demographic data, baseline clinical scores, preexistence of chronic arterial hypertension and chronic pulmonary diseases, medication history as well as mRS score and occurrence of delayed cerebral ischemia at discharge. Furthermore, no significant difference regarding inspiratory OF and median PEEP level was observed to accomplish target oxygen saturation and average arterial oxygen partial pressure in both groups within the first 24 hours so that cortisol value on admission had no impact on pulmonary parameters within the first 24 hours. However, we identify a

Table 3. Troponin I Value.

Parameters	TNI-Positive Cohort, (n = 27)	TNI-Negative Cohort, (n = 77)	P Value
Age, years, mean (SD) ^a	57.7 (12.5)	57 (12.1)	.75
Female, n (%) ^a	18 (67%)	39 (51%)	.15
Male, n (%) ^a	9 (33%)	38 (49%)	
Cortisol value, µg/dL, mean (SD) ^a	32.8 (22.8)	24 (15.4)	.12
Fisher grade, median (range) ^a	4 (1-4)	4 (1-4)	.38
WFNS score, median (range) ^a	5 (1-5)	2 (1-5)	.0013
GCS score, median (range) ^a	3 (3-15)	13 (3-15)	.003
Hemoglobin, g/dL, mean (SD) ^a	12.8 (1.6)	13 (1.9)	.4
Chronic arterial hypertension, n (%) ^a	10 (37%)	28 (36%)	.9
Chronic pulmonary diseases, n (%) ^a	7 (26%)	15 (20%)	.48
Antihypertensive drugs, n (%) ^a	9 (33%)	27 (35%)	.87
β-Blocker, n (%) ^a	7 (26%)	10 (13%)	.12
Anti-obstructive medication, n (%) ^a	6 (22%)	9 (12%)	.2
Mechanically ventilated patients, n (%) ^b	24 (93%)	46 (60%)	.006
Heart rate, beats per minute, mean (SD) ^b	81 (21)	74 (14)	.14
Systolic blood pressure, mm Hg, mean (SD) ^b	132 (14)	132 (14)	.9
Arterial oxygen partial pressure, mm Hg, mean (SD) ^b	115 (20)	109 (20)	.23
Oxygen saturation (%), mean (SD) ^b	98 (2)	98 (2)	.78
PEEP level, median (range) ^b	7 (5-12)	7 (5-12)	.3
NAR (µg/kg/min), mean (SD) ^b	0.17 (0.2)	0.1 (0.11)	.02
OF, mean (SD) ^b	46 (15)	33.8 (12.3)	.0008
Interventional treatment of aneurysm (coiling), n (%) ^b	15 (56%)	40 (52%)	.75
Surgical treatment of aneurysm (clipping), n (%) ^b	12 (44%)	37 (48%)	
Chest X-ray, n (%) ^a	27 (100%)	77 (100%)	
Pulmonary edema, n (%) ^a	1 (4%)	2 (3%)	.77
Pneumothorax, n (%) ^a	2 (7%)	2 (3%)	.26
Pulmonary infiltrate, n (%) ^a	4 (15%)	10 (13%)	.8
Pulmonary atelectasis, n (%) ^a	1 (4%)	3 (4%)	.9
mRS, median (range) ^c	5 (0-6)	4 (0-6)	.04
Delayed cerebral ischemia, n (%) ^c	4 (15%)	15 (20%)	.6

Abbreviations: GCS, Glasgow Coma Scale; ICU, intensive care unit; mRS, modified Rankin Scale; NAR, norepinephrine application rate; OF, inspiratory oxygen fraction; TNI, troponin I; PEEP, positive end-expiratory pressure; SD, standard deviation; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies.

^aOn admission.

^bWithin the first 24 hours of ICU treatment.

^cAt discharge.

significant higher need of NAR within the first 24 hours of ICU treatment for the SC-positive cohort compared to the SC-negative cohort ($P = .04$). These results indicate that patients with initially increased SC values required more circulatory support. Increased SC values on admission could reveal an acute stress situation. In such stress situations, the pathophysiological response of the hypothalamic–pituitary–adrenal

axis releases stress hormones such as cortisol and catecholamine. Furthermore, an initial increase in SC value could indicate a currently acute recompensation mechanism of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis due to the acute stress situation after aSAH to stabilize cardiac and pulmonary functions. Therefore, patients with initially increased SC values after aSAH probably need more circulatory support within the first 24 hours of ICU treatment.

Biomarker Troponin I

In comparison to previous studies, our prevalence of 26% patients with an increased TNI value on admission is similar.^{14,25} There was no significant difference with respect to demographic data, age, mean cortisol value on admission, preexisting chronic arterial hypertension and chronic pulmonary diseases, medication history as well as occurrence of delayed cerebral ischemia. However, patients with initially increased TNI value required a significantly higher NAR ($P = .02$) as well as inspiratory OF ($P = .0008$) to accomplish targets of systolic blood pressure and oxygen saturation and arterial partial pressure within the first 24 hours of ICU treatment after sSAH. Moreover, a significant lower GCS score ($P = .0013$), higher WFNS score ($P = .003$) on admission as well as a higher median mRS score ($P = .04$) at discharge was observed in the TNI-positive group. In addition, a significant higher rate of intubated and mechanically ventilated patients was found in TNI-positive group ($P = .006$). Regardless of the worse neurological condition and higher rate of intubated and mechanically ventilated patients in the TNI-positive group, the target values of (1) systolic blood pressure, (2) oxygen saturation, (3) arterial partial pressure, and (4) depth of the sedation (Richmond Agitation-Sedation Scale score of -4) were equal in all patients within the first 24 hours so that to our opinion both groups are comparable with regard to NAR and OF. These results suggest that an initially elevated TNI value could be an additional sensitive biomarker for the need of more circulation and pulmonary support in patients within the first 24 hours of ICU treatment after aSAH. Previous studies reported that increased TNI values in patients with aSAH are not associated with coronary stenosis.¹⁴ Moreover, myocardial dysfunction in the absence of coronary stenosis has been reported in animal models of SAH.²⁶ In addition, Yoneda et al reported about an association of lower cardiac index on day 1 and day 2 in patients with severe SAH.²⁷ The pathophysiological pathways of cardiac dysfunction without any coronary artery stenosis or decompensated heart failure in cases of consecutive elevated serum TNI values after aSAH are still unknown as well as the pathophysiological pathways of NPE. Obata et al reported that pulmonary edema after SAH determines cardiac failure as well as inflammatory (ie, noncardiogenic) conditions.²⁸ Previous studies report about a correlation of initial raised cardiac biomarkers and the occurrence of pulmonary complications, for example, NPE, so that cardiac biomarkers could probably be sensitive markers to predict pulmonary complications in patients after aSAH.^{16,19} An interpretation for these results could be that patients with initial raised TNI values have more reversible

regional wall motion abnormalities with consecutive lower blood pressure and reduced oxygen perfusion of the myocardium. Thus, patients required a higher NAR for blood pressure treatment and inspiratory OF for ventilation.

In addition, there was no significant difference as well as correlation ($r = .16$, confidence interval: -0.04 to 0.35 ; $P = .1$) between TNI value and SC value in the investigated groups, so that SC value and TNI value seem not to affect each other. We found no correlation between SC and TNI values, but in our opinion, both parameters separately could be helpful to identify patients at high risk of cardiac and pulmonary complications.

Limitations

The results of the present study should be interpreted with caution. There are several limitations in the present study. The most important is the retrospective study design with its well-known limitations. Another limitation was the difference in target values of systolic blood pressure within the first 24 hours of ICU treatment after aSAH. In patients, before treatment of a ruptured aneurysm, a lower blood pressure (100-130 mm Hg) to prevent rebleeding was performed than in patients after surgical or interventional treatment (140-160 mm Hg). In such patients, a higher blood pressure was performed to optimize intracerebral perfusion and prevent cerebral ischemia. However, treatment of aneurysm was performed in all patients within the first 24 hours so that management of systolic blood pressure is comparable in all patients. In addition, management of systolic pressure changes frequently during the acute phase after aneurysmal SAH depending on presence of vasospasm, although none of our patients had raised values in transcranial Doppler sonography within the first 24 hours of ICU treatment. Moreover, in this study, only a few of CPs were investigated. To analyze more cardiac and pulmonary parameters (eg, global end-diastolic volume index, pulmonary vascular permeability index, cardiac index, or extravascular lung water), a pulse contour cardiac output system (PiCCO) could be used as described in previous studies.²⁹⁻³¹ Tagami et al reported about the impact of global end-diastolic volume index on delayed cerebral ischemia and pulmonary edema after SAH during complete inpatient treatment.³¹ The PiCCO catheters were routinely used in patients with septic shock at our ICU, however, not in patients after SAH. Furthermore, no determination of SC value or TNI value was performed in 86 patients on admission due to an inhomogeneous admission procedure for laboratory test of internal medicine/neurology and surgical ED. Another limitation is the different time period between admission on the ICU and occurrence of SAH. However, a minute analysis of this important fact is retrospectively very difficult due to an inhomogeneous documentation. Finally, ECG changes could not be evaluated minutely. A 3-lead ECG was performed in all patients at our ICU directly on patients monitor; however, these ECGs were unfortunately not digital recorded. Due to this fact and the retrospective design of the study, an exact analysis of ECG abnormalities with our results was unpleasantly not possible; however, this important fact should be investigated in a further prospective study.

Despite these limitations, this study could be helpful to identify patients who could potentially need more circulation and pulmonary support to accomplish the desired levels of blood pressure, arterial oxygen partial pressure, and oxygen saturation within the first 24 hours of ICU treatment after aSAH. These patients need special attention and could probably benefit from an early intensive and invasive hemodynamic monitoring, for example, using a PiCCO. According to our experience, these biomarkers could be useful to identify critical patients and to improve ICU treatment strategies in patients within the first 24 hours after aSAH.

Conclusion

This study evaluated for the first time the influence of initial SC value on cardiac and pulmonary parameters within the first 24 hours of ICU treatment in patients after aSAH. Our results indicate that initially elevated SC values were associated with a higher need of NAR, and patients with initially increased TNI value required a higher NAR and OF within the first 24 hours of ICU treatment. Early biomarkers such as TNI and SC may improve ICU treatment within the first 24 hours in patients after aSAH. Nevertheless, our preliminary results should be evaluated in a prospective manner with more invasive and noninvasive cardiac and pulmonary parameters.

Authors' Note

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study, formal consent is not required.


Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Michael Bender  <https://orcid.org/0000-0001-5370-3226>

References

1. Vergouwen MD, van Geloven N, de Haan RJ, Kruyt ND, Vermeulen M, Roos YB. Increased cortisol levels are associated with delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;12(3):342-345. doi: 10.1007/s12028-010-9331-8
2. Feibel JH, Hardy PM, Campbell RG, Goldstein MN, Joynt RJ. Prognostic value of the stress response following stroke. *JAMA*. 1977;238(13):1374-1376.
3. Jeon IC, Chang CH, Choi BY, Kim MS, Kim SW, Kim SH. Cardiac Troponin I Elevation in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46(2):99-102. doi: 10.3340/jkns.2009.46.2.99

4. Poll EM, Boström A, Bürgel U, et al. Cortisol dynamics in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with disease severity and outcome. *J Neurotrauma*. 2010; 27(1):189-195. doi: 10.1089/neu.2009.1014
5. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2007;298(12):1429-1438. doi: 10.1001/jama.298.12.1429
6. Urbaniak K, Merchant AI, Amin-Hanjani S, Roitberg B. Cardiac complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 2007;67(1):21-28. doi: 10.1016/j.surneu.2006.08.065
7. Lambert E, Du XJ, Percy E, Lambert G. Cardiac response to norepinephrine and sympathetic nerve stimulation following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2002; 198(1-2):43-50.
8. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):636-640.
9. Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown JRD, Wijedicks EF. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg*. 2006;105(2):264-270. doi: 10.3171/jns.2006.105.2.264
10. Schubert A. Cardiovascular therapy of neurosurgical patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(4):483-496.
11. Gupte M, John S, Prabhakaran S, Lee VH. Troponin Elevation in Subarachnoid Hemorrhage Does not Impact In-hospital Mortality. *Neurocrit Care*. 2013;18(3):368-373. doi: 10.1007/s12028-012-9813-y
12. Kumar PV, Vannemreddy P, Kumar D, Nanda A, Reddy P. Cardiac troponin I levels are a marker of myocardial dysfunction in subarachnoid hemorrhage and predicts poor neurologic outcome. *J La State Med Soc*. 2011;163(5):257-260.
13. Metzelder S, Coburn M, Fries M, et al. Performance of cardiac output measurement derived from arterial pressure waveform analysis in patients requiring high-dose vasopressor therapy. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):776-784. doi: 10.1093/bja/aer066
14. Tung P, Kopelnik A, Banki N, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(2): 548-551. doi: 10.1161/01.STR.0000114874.96688.54
15. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(18):2851-2856. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533620
16. Nastasovic T, Milakovic B, Marinkovic JE, Grujicic D, Stosic M. Could cardiac biomarkers predict neurogenic pulmonary edema in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(4):705-712. doi: 10.1007/s00701-017-3091-6
17. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(21): 3314-3319. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239
18. Ramappa P, Thatai D, Coplin W, et al. Cardiac troponin-I: a predictor of prognosis in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):398-403. doi: 10.1007/s12028-007-9038-7
19. Schuiling WJ, Dennesen PJ, Tans JT, Kingma LM, Algra A, Rinkel GJ. Troponin I in predicting cardiac or pulmonary complications and outcome in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11):1565-1569. doi: 10.1136/jnnp.2004.060913
20. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
21. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-607.
22. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10): 1338-1344. doi: 10.1164/rccm.2107138
23. July J, As'adSuhadi FX, Islam AA. Cortisol dynamics are associated with electrocardiographic abnormalities following the aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cardiovasc*. 2012;3(4): 315-318. doi: 10.4103/0975-3583.102717
24. Bhoi S, Verma P, Vankar S, Galwankar S. High sensitivity troponins and conventional troponins at the bedside. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(3):253-256. doi: 10.4103/2229-5151.141471
25. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1328-1335.
26. Sato K, Masuda T, Izumi T. Subarachnoid hemorrhage and myocardial damage clinical and experimental studies. *Jpn Heart J*. 1999;40(6):683-701.
27. Yoneda H, Nakamura T, Shirao S, et al; SAH PiCCO Study Group. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke*. 2013;44(8):2155-2161. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001015
28. Obata Y, Takeda J, Sato Y, Ishikura H, Matsui T, Iotani E. A multicenter prospective cohort study of volume management after subarachnoid hemorrhage: circulatory characteristics of pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2016; 125(2):254-263. doi: 10.3171/2015.6.JNS1519
29. Watanabe A, Tagami T, Yokobori S, et al. Global end-diastolic volume is associated with the occurrence of delayed cerebral ischemia and pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage. *Shock*. 2012;38(5):480-485. doi: 10.1097/SHK.0b013e31826a3813
30. Mutoh T, Ishikawa T, Kobayashi S, Suzuki A, Yasui N. Performance of Third-generation FloTrac/Vigileo system during hyperdynamic therapy for delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2012;3:99. doi: 10.4103/2152-7806.100195
31. Tagami T, Kuwamoto K, Watanabe A, et al; SAH PiCCO Study Group. Optimal range of global end-diastolic volume for fluid management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2014;42(6): 1348-1356. doi: 10.1097/CCM.0000000000000163

4.3 Troponin I as an early biomarker of cardiopulmonary parameters during the first 24 h of intensive care unit treatment in isolated traumatic brain injury patients (A3)

4.3.1 Zusammenfassung

Das Auftreten kardialer und pulmonaler Komplikationen bei Patienten nach isoliertem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist bekannt und kann mit erhöhten Troponin I (TNI)-Serumspiegeln assoziiert sein. Weitestgehend unbekannt hingegen ist der Einfluss einer initialen Erhöhung von TNI auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem isolierten SHT. Aufgrund dessen wurde in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen einer initialen Erhöhung von TNI und kardiopulmonalen Parametern innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie bei Patienten mit einem isolierten SHT untersucht.

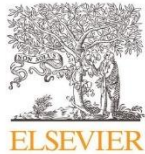
Insgesamt wurden 288 Patienten mit isoliertem SHT, bei denen von Januar 2010 bis November 2016 im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung eine Bestimmung des Serumspiegels von TNI erfolgte, in die Studie eingeschlossen. Es wurden demographische Parameter, das gewählte Behandlungsregime, die Ergebnisse der initialen Computertomographie, das intra-hospitale Outcome sowie verschiedene kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung retrospektiv analysiert. Das Gesamtkollektiv wurde anhand der lokalen Laborreferenzwerte in Patienten mit initial erhöhtem TNI-Wert ($> 0,05 \mu\text{g/l}$) und in Patienten mit initial nicht erhöhtem TNI-Wert ($\leq 0,05 \mu\text{g/l}$) stratifiziert und statistisch vergleichend ausgewertet.

Bei 59 Patienten (20,5 %) konnte eine Erhöhung des Serumspiegels von TNI nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einer initialen Erhöhung von TNI und einem niedrigeren initialen Glasgow Coma Scale-Score ($p = 0,003$), einem höheren Head-Abbreviated-Injury-Scale-Wert ($p < 0,0001$) und einem höheren Acute-Physiology-and-Chronic-Health-Evaluation-II-Score ($p = 0,005$) bei Aufnahme sowie einem niedrigeren Glasgow Outcome Scale-Score ($p = 0,0002$) und einem höheren Modified-Rankin-Scale-Wert ($p = 0,0001$) bei Entlassung. Patienten mit einer initialen Erhöhung von TNI benötigten eine signifikant höhere Applikationsrate von Noradrenalin ($p < 0,0001$) und eine höhere inspiratorische Sauerstofffraktion ($p = 0,028$) innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie.

Patienten mit isoliertem SHT und einer initialen Erhöhung von TNI benötigten mehr kardiopulmonale Unterstützung (Noradrenalin und höhere inspiratorische Sauerstofffraktion) innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie und haben ein schlechteres intra-hospitales Outcome, sodass TNI ein nützlicher Serumbiomarker zur Optimierung der intensivmedizinischen Therapie und zur Prognoseabschätzung darstellen könnte.

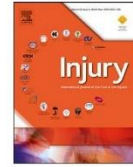
4.3.2 Originalpublikation

Injury 51 (2020) 1189–1195



Contents lists available at ScienceDirect

Injury

journal homepage: www.elsevier.com/locate/injury

Troponin I as an early biomarker of cardiopulmonary parameters during the first 24 h of intensive care unit treatment in isolated traumatic brain injury patients



Michael Bender^{a,*,#}, Marco Stein^{a,#}, Bennet Schoof^b, Malgorzata Anna Kolodziej^a, Eberhard Uhl^a, Karsten Schöller^a

^a Department of Neurosurgery, Justus-Liebig-University Giessen, Klinikstrasse 33, Giessen 35392, Germany

^b Department of Trauma, Orthopedic and Reconstructive Surgery, Sana Klinikum Düsseldorf, Düsseldorf 40625, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 3 January 2020

Keywords:

Troponin I
Traumatic brain injury
Intensive care unit treatment
Cardiopulmonary parameters
Critical care biomarker

ABSTRACT

Objective: Cardiopulmonary (CP) complications are well-known phenomena after an isolated traumatic brain injury (iTBI) and they may be associated with an elevated serum troponin I (TnI) value. However, the influence of an elevated TnI level on CP parameters within the first 24 h after an iTBI is still unknown. The current study was conducted to assess the associations between the initial TnI value on admission and CP parameters during the first 24 h of intensive care unit (ICU) treatment in iTBI patients.

Patients and Methods: A total of 288 patients with iTBIs, who were admitted to our emergency department between January 2010 and November 2016 were retrospectively analyzed. Blood samples were taken on admission to determine TnI value. Each patient's demographic data, treatment regime, computed tomography results, and intra-hospital outcomes were evaluated, as well as several CP parameters, within the first 24 h of ICU treatment. The entire study population was stratified into patients with an initial TnI elevation (TnI positive) and without an initial TnI elevation (TnI negative).

Results: Increased TnI values on admission were found in 59 (20.5%) patients. There were significant correlations between an initially elevated TnI value and a lower Glasgow Coma Scale score ($p = 0.003$), higher head Abbreviated Injury Scale score ($p < 0.0001$), and higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score ($p = 0.005$) on admission, as well as a lower Glasgow Outcome Scale score ($p = 0.0002$) and higher modified Rankin Scale score ($p = 0.0001$) at discharge. In addition, a significantly higher norepinephrine application rate (NAR) ($p < 0.0001$) and inspiratory oxygen fraction (FiO₂) ($p = 0.028$) were needed in the TnI positive group.

Conclusion: Patients with elevated TnI values on admission require more circulation support (NAR and FiO₂) within the first 24 h of ICU treatment after an iTBI. Therefore, the TnI may be a useful biomarker to improve ICU treatment of these patients.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The troponin complex consists of three isoforms: troponin C, T, and I. The cardiac isoforms are troponin T and I, and troponin C is an isoform of cardiac and skeletal muscle [1]. The serum cardiac troponin I (TnI) level is a routinely used sensitive biomarker for diagnosing cardiac dysfunction such as a myocardial infarction or acute coronary syndrome [2–4]. However, a TnI elevation has

been also observed in several medical conditions in the absence of coronary artery disease such as chronic renal failure, arterial pulmonary emboli, and sepsis [5–7]. Moreover, a TnI elevation is also a well-known phenomenon after nontraumatic brain injury including subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke, and intracerebral hemorrhage, and it is associated with an increased risk of cardiac complications, neurogenic pulmonary edema, worse functional outcomes, and higher mortality [6,8–17]. Previous studies have reported electrocardiographic changes, transient left ventricular dysfunction, and increased TnI values after several cerebral injuries, which is called a neurogenic stunned myocardium [17,18]. However, the pathophysiological pathway of a neurogenic stunned myocardium is still not completely understood, but it may be

* Corresponding author.

E-mail address: michael.bender@neuro.med.uni-giessen.de (M. Bender).

These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.01.002>

0020-1383/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

1190

M. Bender, M. Stein and B. Schoof et al./Injury 51 (2020) 1189–1195

caused by the excessive systematic release of catecholamines and an acute inflammatory response [3,16–20]. A TnI value elevation, as well as the occurrence of a neurogenic stunned myocardium, and its association with adverse outcomes and increased mortality has also been reported in patients after an isolated traumatic brain injury (iTBI) [3,17,19,21,22].

One critical aspect of intensive care unit (ICU) treatment in iTBI patients within the first 24 h is to avoid intracranial hypertension as well as systemic hypotension, hypoxia, and reduced cerebral perfusion, which can be caused by cardiopulmonary (CP) complications with a subsequent elevation in the TnI value [17,19,21,22].

Nevertheless, the impact of an initially elevated TnI value on admission as an early biomarker for CP parameters within the first 24 h after an iTBI is still unknown. Therefore, the objective of the current study was to investigate the associations between the initially TnI level on admission and different CP parameters in iTBI patients within the first 24 h of ICU treatment.

Patients and methods

This study consisted of a retrospective analysis of all patients \geq 18 years old with iTBI, who were admitted to our university hospital from January 2010 to November 2016 ($n = 559$). The study protocol was approved by the ethical committee of the Justus-Liebig-University (No: 98/17).

Study design

All iTBI patients, in whom a TnI value determination was performed from a blood sample on admission to the emergency department (ED) and treated on our neurosurgical ICU, were included in this study. The diagnosis of iTBI diagnosis was confirmed by computed tomography (CT) scan. Exclusion criteria were acute cardiac decompensation due to coronary artery stenosis as confirmed by a coronary angiography, as well as cardiopulmonary reanimation ($n = 49$), under 18 years old ($n = 46$), extracranial injury defined as an Abbreviated Injury Scale (AIS) score of ≥ 2 to any other body region ($n = 50$), acute pulmonary decompensation ($n = 37$), and/or no determination of a TnI value on admission ($n = 89$). Applying the exclusion criteria resulted in a total of 288 patients. The following data were extracted from the medical records and analyzed: baseline data, cardiopulmonary parameters, serum biomarkers, treatment regimes, CT scan results, and the intra-hospital outcomes.

Baseline data

The baseline data consisted of the demographic data, the Glasgow Coma Scale (GCS) score, the body mass index (BMI), the head Acute Injury Scale (AIS) score, and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score on admission [23–25]. The patients were categorized into mild iTBI (GCS=13–15), moderate iTBI (GCS=9–12), and severe iTBI (GCS=3–8). The medical records were analyzed with regard to pre-existing chronic arterial hypertension, chronic pulmonary diseases, chronic renal insufficiency, and long-term medications, such as beta-blockers, antihypertensive drugs, and antiobstructive drugs.

Cardiopulmonary parameters within the first 24 h

The average norepinephrine application rate (NAR), average inspiratory oxygen fraction (FiO₂), mean arterial blood pressure, heart rate, intubation status, arterial oxygen partial pressure, oxygen saturation, positive end expiratory pressure (PEEP), and body temperature within the first 24 h of ICU treatment were analyzed

as CP parameters, and they were recorded continuously at five-minute intervals. These data were stored in the digital ICU data recording system, and they were used for the study analyses.

Serum biomarker

In all of the patients, initial blood samples were taken immediately on admission to the ED. The TnI level (ADVIA Centaur XPT, TnI-Ultra assay; Siemens, Munich, Germany) was determined as a CP biomarker. In the ED of neurology and internal medicine TnI determinations are routinely performed as standard procedures. In contrast, a TnI determination was only performed in the surgical ED if it was clinically indicated (e.g., abnormalities in the electrocardiogram or angina pectoris). In addition, the following serum biomarker levels that were tested on admission were recorded for all of the study patients: C-reactive protein in mg/l (ADVIA Chemistry XPT wrCRP assay; Siemens, Munich, Germany), white blood cell count in Gg/l (XE 5000 Hematology Analyzer, flow cytometer; Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Germany), hemoglobin value in g/dl (XE 5000 Hematology Analyzer, photometry; Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Germany), hematocrit value in % (XE 5000 Hematology Analyzer, cumulative pulse height summation; Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Germany), cholinesterase in U/l (ADVIA Chemistry XPT CHE assay; Siemens, Munich, Germany), blood glucose level in mg/dl (ADVIA Chemistry XPT GLUH_c assay; Siemens, Munich, Germany), serum lactate level in mmol/l (ADVIA Chemistry XPT LAC assay; Siemens, Munich, Germany), albumin level in g/l (ADVIA Chemistry XPT ALB_c assay; Siemens, Munich, Germany), creatine in mg/dl (ADVIA Chemistry XPT Crea assay; Siemens, Munich, Germany), pH value (ABL800 FLEX; Radiometer, Copenhagen, Denmark and Krefeld, Germany), and cortisol value in μ g/dl (ADVIA Centaur XPT Cortisol assay; Siemens, Munich, Germany).

Treatment regime and intensive care unit management

All patients were primarily transferred to the internal/neurological ED or surgical ED at our university hospital. After the diagnosis of iTBI was confirmed, each patient was treated directly or after immediate surgical treatment, in our neurosurgical ICU for at least 24 h. Invasive blood pressure measurements (Combitrans Monitoring Set arteriell; B. Braun, Melsungen, Germany) were routinely performed in all of the patients, and the mean arterial blood pressure was kept between 70 and 90 mmHg during the first 24 h. Additionally, the oxygen saturation was measured using a pulse oximeter (Nellcor adult SpO₂ sensor; Covidien LLC, Mansfield, MA, USA), and it was maintained at $\geq 95\%$. The target arterial oxygen partial pressure was defined as ≥ 100 mmHg within the first 24 h after an iTBI, and was measured by taking arterial blood samples and using a blood gas analysis (ABL800 FLEX; Radiometer, Copenhagen Denmark and Krefeld, Germany) at four-hour intervals. Each of the patients was given a central venous catheter (Arrow International, Inc., Reading, PA, USA) for the application of intravenous drugs. Intubation and mechanical ventilation were initiated in a pressure-controlled mode (Servo-I; Maquet, Rastatt, Germany), if the patient developed respiratory insufficiency or a GCS score ≤ 8 . Analgesation was performed with sufentanil (35–100 μ g/h) and propofol (200–500 mg/h) to a Richmond Agitation-Sedation Scale (RAAS) score of -4 during the first 24 h of ICU treatment after an iTBI [26]. ICP measurement was performed in all mechanically ventilated and sedated patients with an intraparenchymal pressure probe (Codman Microsensor Basic Kit, Raynham, MA, USA) until the patients were neurological assessable. Furthermore, an ICP value <20 mmHg was adjusted.

Echocardiography and electrocardiography were routinely performed in all of the patients with initially increased TnI values.

Those patients with ST-segment elevations or depressions based on the electrocardiogram and/or new or suspected wall motion abnormalities based on the echocardiogram, as indicators of an “acute cardiac injury”, were transferred to the coronary angiography department, and they were excluded from the study. The rest of the patients with initially raised TnI values were treated with the best medical care. In these patients, a raised TnI value was interpreted as “cerebral” and not cardiac triggered. Serial TnI measurements were not routinely performed based on the lack of therapeutic consequences.

The treatment regimes were stratified into medical and surgical treatment groups. Surgical treatments consisted of the following: the insertion of an external ventricular drain, the evacuation of an epidural, subdural, or intracerebral hematoma or contusion hemorrhage, and/or a decompressive craniectomy. The medical treatments included all modalities of conservative ICU treatments. Regardless of the treatment regime, all patients with iTBI were treated on our neurosurgical ICU for at least 24 h.

Computed tomography scan

The initial CT scan was analyzed by two independent neurosurgical consultants (M.S. and M.B.) with regard to the iTBI entity: subdural hematoma, epidural hematoma, traumatic subarachnoid hemorrhage, contusion hemorrhage, diffuse axonal injury, isolated skull fracture, and diffuse/combined iTBI (≥ 2 entity of TBI as mentioned above).

Evaluation of intra-hospital outcomes

In order to evaluate the intra-hospital outcomes, the modified Rankin Scale (mRS) and Glasgow Outcome Scale (GOS) scores at discharge were used [27,28]. In addition, the length of the hospital stay was analyzed for all survivors and stratified into length of overall hospital stay and length of ICU stay.

Statistical analysis

To analyze the influence of an initially elevated TnI value on CP parameters within the first 24 h, the patients were stratified into two groups: patients with a serum TnI value of $> 0.05 \mu\text{g/l}$ (TnI positive) and patients with a serum TnI value of $\leq 0.05 \mu\text{g/l}$ (TnI negative). The cutoff TnI value of $> 0.05 \mu\text{g/l}$ was defined as positive in our laboratory testing.

The data were expressed as the median and interquartile range (IQR) for the parameters with non-normal distributions and as the mean \pm standard deviation if they were normally distributed. The Yates' continuity correction chi-squared test and *t*-test were used to compare the parameters of the different groups. The *t*-tests have been applied to all quantitative variables, whatever their distribution, because the sample sizes are large enough for the Central Limit Theorem to apply. For the data analysis, Prism Version 5 statistical software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) was used. A *p* value of < 0.05 was defined as the level of significance.

Results

Main characteristics

A total of 288 patients (113 women and 177 men), with a mean age of 59.9 ± 21.8 years old, were included. Initially raised TnI values were found in 59 (20.5%) of the patients, while 229 (79.5%) patients showed no TnI increases. The entire study population had a median GCS score of 10 (IQR=3–14), head AIS score of 3 (IQR=1–5), and APACHE II score of 16 (IQR=9–23) on admission. A total of 131 (45.5%) patients were intubated and mechanically ventilated

within the first 24 h. We observed a median heart rate/min of 75 (IQR=67–86), mean arterial blood pressure of 84 mmHg (IQR=77–91), arterial oxygen partial pressure of 117.5 mmHg (IQR=99–131), and oxygen saturation of 98% (IQR=97–99). An initial CT scan was performed in all of the patients. The most commonly identified traumatic lesion was a diffuse/combined iTBI (61.8%), followed by a subdural hematoma (18.4%). Surgical treatments were performed in 34.7% of the patients, and medical treatments were performed in 65.3%. The median length of stay in the ICU was 7 days (IQR=2–20) and 13 days (IQR=6–24.3) for overall inpatient treatment of the survivors. A median mRS score of 2 (IQR=0–5) and a GOS score of 4 (IQR=2–5) were found at discharge. Moreover, intra-hospital mortality was 24%. The main characteristics are summarized in Table 1.

Troponin I

The univariate analysis revealed no significant differences between the patients with an initially elevated TnI and those patients without an initially elevated TnI with regard to the age ($p = 0.05$), gender ($p = 0.15$), pre-existing chronic arterial hypertension ($p = 0.99$), chronic pulmonary disease ($p = 0.83$), chronic renal insufficiency ($p = 0.78$), beta-blocker drug use ($p = 0.98$), antihypertensive drug use ($p = 0.95$) and antiobstructive drug use ($p = 0.83$). In contrast, the patients with initially elevated TnI values had a significantly lower GCS score ($p = 0.003$), higher head AIS score ($p < 0.0001$), and higher APACHE II score ($p = 0.005$) on admission. In addition, significantly higher needs for NAR ($p < 0.0001$) and FiO_2 ($p = 0.028$) were determined within the first 24 h of ICU treatment in the TnI positive group in order to reach the desired mean arterial blood pressure, arterial oxygen partial pressure, and oxygen saturation targets. There were no significant differences in the mean arterial blood pressure values ($p = 0.31$), heart rate/min values ($p = 0.38$), intubation status ($p = 0.84$), arterial oxygen partial pressures ($p = 0.93$), PEEP levels ($p = 0.05$), oxygen saturations ($p = 0.84$), and body temperatures in $^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.73$) within the first 24 h of ICU treatment between the two groups. However, a significantly higher white blood cell count ($p = 0.004$), longer length of overall hospital stay ($p = 0.003$), higher intra-hospital mortality rate ($p = 0.0004$), higher mRS score ($p = 0.0001$), and lower GOS score ($p = 0.0002$) at discharge were identified in the TnI positive group. Furthermore, a longer length of stay in the ICU was identified in patients with elevated TnI on admission, however this difference was not statistically significant ($p = 0.05$), as shown in Table 2.

Discussion

Main findings

A retrospective study of 288 patients with iTBI diagnoses was performed in order to assess the association between initially elevated TnI value on admission and CP parameters within the first 24 h of ICU treatment. The patients with initially elevated TnI values had a lower GCS score and a higher head AIS score, APACHE II score, severe iTBI rate, and white blood cell count on admission. They also had a longer length of overall hospital stay, higher mRS score, lower GOS score at discharge, and increased intra-hospital mortality. These findings were similar to those of previous studies [3,17,21]. However, the iTBI patients with an elevated TnI value on admission had a significantly higher need for NAR and FiO_2 within the first 24 h of the ICU treatment in order to reach the blood pressure, arterial oxygen partial pressure, and oxygen saturation targets. The TnI value could be a helpful early biomarker to improve ICU treatment in order to detect patients who could potentially develop CP complications within the first 24 h of ICU treatment.

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

1192

M. Bender, M. Stein and B. Schoof et al./Injury 51 (2020) 1189–1195

Table 1
Baseline data of the entire study population.

Parameters	All patients (n = 288)
Baseline data	
Age, years, mean (SD) ^a	59.9 (21.8)
Women, no. (%) ^a	113 (39.2)
Men, no. (%) ^a	175 (60.8)
Body mass index, kg/m ² , median (IQR) ^a	25.7 (23.9–27.8)
Glasgow Coma Scale score, median (IQR) ^a	10 (3–14)
Mild iTBI (GCS=13–15), no. (%) ^a	104 (36.1)
Moderate iTBI (GCS=9–12), no. (%) ^a	45 (15.6)
Severe iTBI (GCS=3–8), no. (%) ^a	139 (48.3)
Head Abbreviated Injury Scale, median (IQR) ^a	3 (1–5)
APACHE II, median (IQR) ^a	16 (9–23)
Chronic arterial hypertension, no. (%) ^a	115 (39.9)
Chronic pulmonary disease, no. (%) ^a	34 (11.4)
Chronic renal insufficiency, no. (%) ^a	15 (5.2)
Beta-blockers, no. (%) ^a	12 (4.2)
Antihypertensive drugs, no. (%) ^a	99 (34.4)
Antibiostructive drugs, no. (%) ^a	29 (10.1)
Cardiopulmonary parameters	
Norepinephrine application rate, µg/kg/min, median (IQR) ^b	0.05 (0–0.06)
Requiring norepinephrine ^b	
Yes, no (%)	145 (50.3)
No, no (%)	143 (49.7)
Mean arterial blood pressure, mmHg, median (IQR) ^b	84 (77–91)
Heart rate, beats per minute, median (IQR) ^b	75 (67–86)
Inspiratory oxygen fraction, median (IQR) ^b	30 (21–40)
Intubated patients, no. (%) ^b	131 (45.5)
PEEP level, median (IQR) ^b	8 (7–10)
Arterial oxygen partial pressure, mmHg, median (IQR) ^b	117.5 (99–131)
Oxygen saturation, %, median (IQR) ^b	98 (97–99)
Body temperature, °C, median (IQR) ^b	36.8 (36.3–37.4)
Biomarkers	
C-reactive protein, mg/l, median (IQR) ^a	1.9 (0.5–7.7)
White blood cells, Gg/l, median (IQR) ^a	10.7 (7.7–14.6)
Hemoglobin, g/dl, mean (SD) ^a	12.9 (2.2)
Hematocrit, %, mean (SD) ^a	37.1 (5.7)
Cholinesterase, U/l, median (IQR) ^a	7680 (6149–9424)
Blood glucose, mg/dl, median (IQR) ^a	128 (111–158)
Serum lactate, mmol/l, median (IQR) ^a	1.6 (1.0–2.5)
Albumin, g/l, mean (SD) ^a	39.6 (7.2)
Creatinine, mg/dl, mean (SD) ^a	0.9 (0.4)
pH value, mean (SD) ^a	7.4 (0.1)
Cortisol, µg/dl, median (IQR) ^a	22.3 (15.5–33.6)
Troponin, µg/dl, median (IQR) ^a	0.01 (0.01–0.03)
Treatment regime	
Medical treatment, no. (%)	188 (65.3)
Surgical treatment, no. (%)	100 (34.7)
Computed tomography	
Subdural hematoma, no. (%) ^a	53 (18.4)
Epidural hematoma, no. (%) ^a	13 (4.5)
Traumatic SAH, no. (%) ^a	17 (5.9)
Contusion hemorrhage, no. (%) ^a	17 (5.9)
Diffuse axonal injury, no. (%) ^a	4 (1.4)
Isolated skull fracture, no. (%) ^a	6 (2.1)
Diffuse/combined iTBI, no. (%) ^a	178 (61.8)
Intra-hospital outcome	
Hospital stay, overall days, median (IQR) ^c	13 (6–24.3)
Hospital stay, ICU days, median (IQR) ^c	7 (2–20)
Survivors, no. (%) ^c	219 (76)
Non-survivors, no. (%) ^c	69 (24)
Modified Rankin Scale, median (IQR) ^c	2 (0–5)
0, no. (%) ^c	121 (42)
1, no. (%) ^c	17 (5.9)
2, no. (%) ^c	13 (4.5)
3, no. (%) ^c	18 (6.3)
4, no. (%) ^c	12 (4.2)
5, no. (%) ^c	38 (13.2)
6, no. (%) ^c	69 (24)
Glasgow Outcome Scale, median (IQR) ^c	4 (2–5)
1, no. (%) ^c	69 (24)
2, no. (%) ^c	33 (11.5)
3, no. (%) ^c	17 (5.9)
4, no. (%) ^c	29 (10.1)
5, no. (%) ^c	140 (48.6)

TnI: troponin I, SD: standard deviation, IQR: interquartile range, GCS: Glasgow Coma Scale, PEEP: positive end expiratory pressure, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SAH: subarachnoid hemorrhage, iTBI: isolated traumatic brain injury, ICU: intensive care unit.

^a On admission.

^b Within the first 24 h.

^c At discharge.

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

Table 2
Serum troponin I value.

Parameter	TnI positive (n = 59)	TnI negative (n = 229)	p-value
Baseline data			
Age, years, mean (SD) ^a	65.5 (22.3)	58.7 (21.5)	0.05
Women, no. (%) ^a	28 (47.5)	85 (37.1)	0.15
Men, no. (%) ^a	31 (52.5)	144 (62.9)	
Body mass index, kg/m ² , median (IQR) ^a	26 (23.4–27.8)	25.1 (23.9–27.8)	0.9
Glasgow Coma Scale score, median (IQR) ^a	6 (3–11)	10 (3–14)	0.003
Mild iTBI (GCS=13–15), no. (%) ^a	13 (22)	91 (39.7)	0.02
Moderate iTBI (GCS=9–12), no. (%) ^a	8 (13.6)	37 (16.2)	0.77
Severe iTBI (GCS=3–8), no. (%) ^a	38 (64.4)	101 (44.1)	0.008
Head Abbreviated Injury Scale, median (IQR) ^a	5 (3–5)	2 (1–5)	<0.0001
APACHE II, median (IQR) ^a	20 (11–26)	15 (8.5–22)	0.005
Chronic arterial hypertension, no. (%) ^a	24 (40.7)	91 (39.7)	0.99
Chronic pulmonary disease, no. (%) ^a	6 (10.2)	28 (12.2)	0.83
Chronic renal insufficiency, no. (%) ^a	3 (5.1)	12 (5.2)	0.78
Beta-blockers, no. (%) ^a	2 (3.4)	10 (4.4)	0.98
Antihypertensive drugs, no. (%) ^a	20 (33.9)	79 (34.5)	0.95
Antiobstructive drugs, no. (%) ^a	5 (8.5)	24 (10.5)	0.83
Cardiopulmonary parameters			
Norepinephrine application rate, µg/kg/min, median (IQR) ^b	0.1 (0–0.16)	0.05 (0–0.05)	<0.0001
Requiring norepinephrine ^b			0.13
Yes, no (%)	24 (40.7)	121 (52.8)	
No, no (%)	35 (59.3)	108 (47.2)	
Mean arterial blood pressure, mmHg, median (IQR) ^b	84 (75–89)	84 (77–91)	0.31
Heart rate, beats per minute, median (IQR) ^b	75 (70–90)	76 (65–86)	0.38
Inspiratory oxygen fraction, median (IQR) ^b	35 (21–55)	30 (21–40)	0.028
Intubated patients, no. (%) ^b	32 (54.2)	130 (43.2)	0.84
PEEP level, median (IQR) ^b	9.2 (7–11)	8 (7–9)	0.05
Arterial oxygen partial pressure, mmHg, median (IQR) ^b	118.5 (99–128.8)	116 (99–132)	0.93
Oxygen saturation, %, median (IQR) ^b	98 (97–99)	98 (97–99)	0.84
Body temperature, °C, median (IQR) ^b	36.8 (36–37.5)	36.8 (36.4–37.3)	0.73
Biomarkers			
C-reactive protein, mg/l, median (IQR) ^a	1.9 (0.5–8.6)	1.5 (0.5–5.9)	0.25
White blood cells, Gg/l, median (IQR) ^a	15.5 (17.2)	11.2 (5)	0.004
Hemoglobin, g/dl, mean (SD) ^a	12.9 (2.1)	13.1 (2.1)	0.27
Hematocrit, %, mean (SD) ^a	37.8 (5.8)	38.5 (5.3)	0.21
Cholinesterase, U/l, median (IQR) ^a	7630 (6118–9328)	7861 (6531–9453)	0.26
Blood glucose, mg/dl, median (IQR) ^a	128 (110–162)	124 (109–149)	0.28
Serum lactate, mmol/l, median (IQR) ^a	1.5 (1–2.4)	1.5 (1–2.4)	0.89
Albumin, g/l, mean (SD) ^a	39.7 (6.8)	40.5 (7)	0.14
Creatinine, mg/dl, mean (SD) ^a	0.9 (0.3)	0.9 (0.4)	0.83
pH value, mean (SD) ^a	7.4 (0.1)	7.4 (0.8)	0.8
Cortisol, µg/dl, median (IQR) ^a	21.9 (16.2–33.6)	22.6 (15.5–31.9)	0.73
Treatment regime			
Medical treatment, no. (%)	41 (69.5)	147 (64.2)	0.54
Surgical treatment, no. (%)	18 (30.5)	82 (35.8)	
Computed tomography			
Subdural hematoma, no. (%) ^a	13 (22)	40 (17.5)	0.54
Epidural hematoma, no. (%) ^a	2 (3.4)	11 (4.8)	0.91
Traumatic SAH, no. (%) ^a	2 (3.4)	15 (6.6)	0.54
Contusion hemorrhage, no. (%) ^a	1 (1.7)	16 (7)	0.22
Diffuse axonal injury, no. (%) ^a	1 (1.7)	3 (1.3)	0.69
Isolated skull fracture, no. (%) ^a	1 (1.7)	5 (2.2)	0.78
Diffuse/combined iTBI, no. (%) ^a	39 (66.1)	138 (60.3)	0.5
Intra-hospital outcome			
Hospital stay, overall days, median (IQR) ^c	24.5 (11–36)	12 (5–23)	0.003
Hospital stay, ICU days, median (IQR) ^c	12.5 (4.3–29.3)	6 (2–18)	0.05
Survivors, no. (%) ^c	34 (57.6)	185 (80.8)	0.0004
Non-survivors, no. (%) ^c	25 (42.4)	44 (19.2)	
Modified Rankin Scale, median (IQR) ^c	5 (1–6)	1 (0–5)	0.0001
Glasgow Outcome Scale, median (IQR) ^c	3 (1–5)	5 (2–5)	0.0002

TnI: troponin I, SD: standard deviation, IQR: interquartile range, GCS: Glasgow Coma Scale, PEEP: positive end expiratory pressure, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SAH: subarachnoid hemorrhage, iTBI: isolated traumatic brain injury, ICU: intensive care unit.

^a On admission.

^b Within the first 24 h.

^c At discharge.

Cardiac and pulmonary parameters

Cardiac and pulmonary complications (e.g., neurogenic stunned myocardium and/or neurogenic pulmonary edema) are well-known phenomena after a traumatic or nontraumatic cerebral injury [3,19,29]. The TnI value is a sensitive serum biomarker used to

predict cardiac and secondary pulmonary complications, which occur in 22.4 to 31% of iTBI patients [17,19,29]. An initially elevated TnI value on admission was observed in 20.5% of the current study population. However, most previous studies included only those patients with severe iTBIs. In the present study, 27.3% of the patients with severe iTBIs (GCS=3–8) had raised TnI values on

admission, so these results are comparable to those of previous studies [17,19,29]. The pathophysiological pathway of neurogenic-mediated CP complications after an iTBI is still poorly clarified [17,29]. Several studies have reported that CP injuries after an iTBI are triggered due to the initiation of an acute inflammatory response and the excessive release of catecholamines into the systemic circulation, which could lead to systemic and pulmonary vasoconstriction, reduced cardiac output, and pulmonary capillary leakage [3,29–33].

In the present study, an elevated TnI value on admission was associated with a lower GCS score ($p = 0.003$), higher head AIS score ($p < 0.0001$), higher APACHE II score ($p = 0.005$), and higher severe iTBI rate ($p = 0.008$). In addition, a longer length of overall hospital stay ($p = 0.003$), higher mRS score ($p = 0.0001$) and lower GOS score ($p = 0.0002$) at discharge and a higher intra-hospital mortality ($p = 0.0004$) were observed in the TnI positive group, which is not surprising because these patients had significantly lower GCS scores, higher head AIS scores, and higher APACHE II scores on admission. Nevertheless, these results are comparable to those of previous studies [3,17]. In contrast, there were no significant differences between the two groups with regard to pre-existing medical conditions, medications, radiological data, treatment regimes, heart rates, intubation status, PEEP levels, arterial oxygen partial pressures, oxygen saturations, and body temperatures within the first 24 h of ICU treatment. However, a significantly higher white blood cell count on admission ($p = 0.004$) was observed in the patients with initially elevated TnI values, which could support the inflammatory-mediated hypothesis of cardiac injury after an iTBI. Moreover, significantly higher NAR ($p < 0.0001$) and FiO₂ ($p = 0.028$) needs were found in the patients with initially raised TnI levels in order to achieve the desired mean arterial blood pressure, oxygen saturation, and arterial oxygen partial pressure targets. Regardless of the poor neurological conditions and higher APACHE II scores in the TnI positive group, the target values of the systolic blood pressure, oxygen saturation, arterial oxygen partial pressure, and depth of sedation in the intubated patients (RAAS=–4) were equal in all of the patients within the first 24 h of their ICU treatment, so that, in our opinion, both groups were comparable concerning NAR and FiO₂.

These results suggest that an elevated TnI value could be a useful serum biomarker for determining the need for more circulation support during the first 24 h of ICU treatment. Moreover, those patients with initially raised TnI values should be closely monitored, and they could probably benefit from early intensive and invasive hemodynamic monitoring; for example, the use of a pulse contour cardiac output system (PiCCO) and/or intermittent or continuous transthoracic/transoesophageal echocardiography and/or Swan-Ganz catheter.

Limitations

The results of the present study should be interpreted with caution because there are several limitations, most notably its retrospective and monocentric characteristics. Moreover, only a few of the CP parameters were investigated in the patients within the first 24 h of their ICU treatments. An assessment of additional cardiac and pulmonary parameters (e.g., the global end-diastolic volume index, cardiac index, pulmonary vascular permeability index, and extravascular lung water) could be performed by using a PiCCO system, although it is a priority for patients with sepsis in our ICU [34]. Another limitation was the non-evaluation of high sensitivity troponin T, with its use for the early detection of a very low troponin concentration and high sensitivity [21,35]. However, a high sensitivity troponin T assay is not routinely used in our department, so this was predetermined by the retrospective character of the study. In addition, serial TnI value measurements were

not available due to the retrospective design of the study. Finally, 3-lead electrocardiographies were performed in all of the patients in our ICU, and they were continuously monitored. Unfortunately, these were not digitally recorded, so an accurate analysis was not possible. Nevertheless, this very important factor should be investigated in a future prospective study.

The strength of the present study was the large study population with complete demographic, laboratory chemistry, clinical, and radiological records of the iTBI patients. Additionally, to our knowledge, this is the first study to investigate the influence of TnI values on the CP parameters of iTBI patients within the first 24 h of ICU treatment.

Despite the limitations, the findings of this study could be helpful for improving ICU treatments within the first 24 h after an iTBI with regard to the prediction of potential CP complications. Those patients with a high risk of developing CP complications may recover earlier, and they could potentially benefit from more invasive hemodynamic monitoring (e.g. PiCCO, transthoracic/transoesophageal echocardiography or Swan-Ganz catheter) and aggressive ICU treatment.

Conclusion

This study evaluated, for the first time, the influence of an initially TnI elevation on CP parameters within the first 24 h of ICU treatment in iTBI patients. The iTBI patients with elevated TnI values on admission had significantly lower GCS scores, higher head AIS scores, and higher APACHE II scores. In addition, the patients with initially raised TnI values had higher NAR and FiO₂ requirements during the first 24 h of ICU treatment. Therefore, the TnI value, as an early biomarker, may be used to improve the ICU treatment within the first 24 h in iTBI patients.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical approval

The study protocol was approved by the ethical committee of the Justus-Liebig-University (No: 98/17). All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study formal consent is not required.

Declaration of Competing Interest

The authors declares that there is no conflict of interest.

Acknowledgments

None.

References

- [1] Zhang L, Wang Z, Qi S. Cardiac troponin elevation and outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review and metaanalysis. *J Stroke Cerebrovasc* 2015;24:2375–84.
- [2] Bhoi S, Verma P, Vankar S, Galwankar S. High sensitivity troponins and conventional troponins at the bedside. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014;4:253–6.
- [3] Salim A, Hadjizacharia P, Brown C, Inaba K, Teixeira PG, Chan L, et al. Significance of troponin elevation after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2008;64:46–52.

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

- [4] Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005;173:1191–2.
- [5] Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106:2871–82.
- [6] Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;142:786–91.
- [7] Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevation in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest* 2004;125:1877–84.
- [8] Hays A, Diringner MN. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1330–4.
- [9] Chung PW, Won YS, Kwon YJ, Choi CS, Kim BM. Initial troponin level as a predictor of prognosis in patients with intracerebral hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;45:355–9.
- [10] Bhoi S, Verma P, Vankar S, Galwankar S. High sensitivity troponins and conventional troponins at the bedside. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014;4:4253–6.
- [11] Gerner ST, Auerbeck K, Sprügel MI, Sembill JA, Madžar D, Göllitz P, et al. Peak troponin I levels are associated with functional outcome in intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2018;46:72–81.
- [12] Nastasovic T, Milakovic B, Marinkovic JE, Grujicic D, Stosic M. Could cardiac biomarkers predict neurogenic pulmonary edema in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir. (Wien)* 2017;159:705–12.
- [13] Christensen H, Johannesen HH, Christensen AF, Bendtzen K, Boysen G. Serum cardiac troponin I in acute stroke is related to serum cortisol and TNF-alpha. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:194–209.
- [14] Gupte M, John S, Prabhakaran S, Lee VH. Troponin elevation in subarachnoid hemorrhage does not impact in-hospital mortality. *Neurocrit Care* 2013;18:368–73.
- [15] Jeon IC, Chang CH, Choi BY, Kim MS, Kim SW, Kim SH. Cardiac troponin I elevation in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:99–102.
- [16] Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapovich ND, Parra A, Commichau C. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112:2851–6.
- [17] Cai SS, Bonds BW, Hu PF, Stein DM. The role of cardiac troponin I in prognostication of patients with isolated severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:477–83.
- [18] Nguyen H, Zaroff JG. Neurogenic stunned myocardium. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:486–91.
- [19] El-Menyar A, Goyal A, Latifi R, Al-Thani H, Frishman W. Brain-Heart interactions in traumatic brain injury. *Cardiol Rev* 2017;25:279–88.
- [20] Lambert E, Du XJ, Percy E, Lambert G. Cardiac response to norepinephrine and sympathetic nerve stimulation following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 2002;198:43–50.
- [21] El-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM, Al-Thani H. Serum cardiac troponins as prognostic markers in patients with traumatic and non-traumatic brain injuries: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2019;37:133–42.
- [22] Riera M, Llompart-Pou JA, Carrillo A, Blanco C. Head injury and inverted Takotsubo cardiomyopathy. *J Trauma* 2010;68 E13–5.
- [23] Loftis KL, Price J, Gillich PJ. Evolution of the abbreviated injury scale: 1990–2015. *Traffic Inj Prev* 2018;19:109–13.
- [24] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2:81–4.
- [25] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–19.
- [26] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338–44.
- [27] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–7.
- [28] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480–4.
- [29] Prathep S, Sharma D, Hallman M, Joffe A, Krishnamoorthy V, Mackensen GB, et al. Preliminary report on cardiac dysfunction after isolated traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2014;42:142–7.
- [30] Mashaly HA, Provencio JJ. Inflammation as a link between brain injury and heart damage: the model of subarachnoid hemorrhage. *Cleve Clin J Med* 2008;75:26–30.
- [31] Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med* 2006;119:10–17.
- [32] Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care* 2012;16:212.
- [33] Cooper DKC, Novitzky D, Wicomb WN. The pathophysiological effects of brain death on potential donor organs, with particular reference to the heart. *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71:261–6.
- [34] Lin X, Xu Z, Wang P, Xu Y, Zhang G. Role of PICCO monitoring for the integrated management of neurogenic pulmonary edema following traumatic brain injury: a case report and literature review. *Exp Ther Med* 2016;12:2341–7.
- [35] El-Menyar A, Asim M, Latifi R, Bangdiwala SI, Al-Thani H. Predictive value of positive high-sensitivity troponin T in intubated traumatic brain injury patients. *J Neurosurg* 2018;129:1541–9.

4.4 Serum Biomarkers for Intensive Care Unit Treatment within the First 24 Hours in Patients with Intracerebral Hemorrhage (A4)

4.4.1 Zusammenfassung

Die prognostische Bedeutung von Serumbiomarkern bei Patienten mit intrazerebraler Blutung hinsichtlich der intra-hospitalen Mortalität sowie kardiopulmonaler Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie ist nur unzureichend untersucht. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung des Zusammenhanges von frühzeitigen Serumbiomarkern hinsichtlich der intra-hospitalen Mortalität sowie der Einfluss von TNI und Cortisol auf kardiopulmonale Parameter innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung.

Insgesamt wurden 329 Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung retrospektiv analysiert. Die Bestimmung der Serumbiomarker erfolgte aus der initialen Blutprobe bei Aufnahme. TNI und Cortisol wurden als Serumbiomarker für kardiopulmonalen Stress definiert. Demographische Parameter, das Behandlungsregime sowie kardiopulmonale Parameter, einschließlich der Applikationsrate von Noradrenalin in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und die inspiratorische Sauerstofffraktion innerhalb der ersten 24 Stunden wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die intensivmedizinische Therapie sowie auf die intra-hospitale Mortalität univariat analysiert. Zur Identifizierung unabhängiger Prognosefaktoren der intra-hospitalen Mortalität wurde die binäre logistische Regressionsanalyse angewendet.

Patienten mit anfänglich nicht erhöhten Serumspiegeln von Cortisol benötigten eine signifikant höhere Applikationsrate von Noradrenalin ($p = 0,01$) und eine höhere inspiratorische Sauerstofffraktion ($p = 0,046$) innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Behandlung. Der Serumbiomarker TNI hatte keinen Einfluss auf die kardiopulmonalen Parameter. Weiterführend waren ein niedrigerer Serumspiegel der Cholinesterase ($p = 0,004$), eine höhere Applikationsrate von Noradrenalin ($p = 0,002$), fortgeschrittenes Alter ($p < 0,0001$), ein größeres Hämatomvolumen ($p < 0,0001$), das Vorliegen intraventrikulärer Blutungsanteile ($p = 0,007$) und eines Hydrozephalus ($p = 0,009$) sowie ein erhöhter Serumspiegel des C-reaktiven Proteins ($p = 0,024$), des Laktats ($p = 0,003$) und der Glukose ($p = 0,05$) bei Aufnahme signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. In einem multivariaten Modell waren ein fortgeschrittenes Alter (Odds Ratio [OR]: 1,055, 95 % Konfidenzintervall [CI]: 1,026–1,085, $p < 0,0001$), das Hämatomvolumen (OR: 1,016, CI: 1,008–1,025, $p < 0,0001$) und der GCS-Score (OR: 0,680, CI: 0,605–0,764, $p < 0,0001$) bei Aufnahme sowie die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Therapie mittels Noradrenalin (OR: 1,171, CI: 1,026–1,337, $p = 0,02$) und inspiratorischer Sauerstofffraktion (OR: 0,951, CI:

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

0,921–0,983, $p = 0,003$) innerhalb der ersten 24 Stunden unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität.

Höhere Serumspiegel von C-reaktivem Protein, Laktat und Glukose sowie niedrigere Serumspiegel von Cholinesterase bei Aufnahme waren signifikant mit einer erhöhten intra-hospitalen Mortalität assoziiert. Patienten mit initial nicht erhöhten Serumcortisolwerten benötigten vermehrt kardiopulmonale Unterstützung innerhalb der ersten 24 Stunden intensivmedizinischer Therapie. Weiterführend wurden als zusätzliche unabhängige Prädiktoren für die intra-hospitale Mortalität eine Noradrenalinapplikationsrate von $> 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder die Applikation einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von $> 0,21$ identifiziert, sodass die Ergebnisse dieser Untersuchung hilfreich sein könnten, die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit intrazerebraler Blutung zu optimieren.

4.4.2 Originalpublikation

138 Original Article

Early Serum Biomarkers for Intensive Care Unit Treatment within the First 24 Hours in Patients with Intracerebral Hemorrhage

Michael Bender¹ Tim Naumann¹ Eberhard Uhl¹ Marco Stein¹

¹Department of Neurosurgery, Universitätsklinikum Giessen und Marburg Standort Giessen, Giessen, Germany

J Neurol Surg A 2021;82:138–146.

Address for correspondence Michael Bender, Department of Neurosurgery, Universitätsklinikum Giessen und Marburg Standort Giessen, Klinikstrasse 33, 35393 Giessen, Germany (e-mail: michael.bender@neuro.med.uni-giessen.de).

Abstract

Background The prognostic significance of serum biomarkers in patients with intracerebral hemorrhage (ICH) is not well investigated concerning inhospital mortality (IHM) and cardiopulmonary events within the first 24 hours of intensive care unit (ICU) treatment. The influence of troponin I (TNI) value and cortisol value (CV) on cardiopulmonary events within the first 24 hours of ICU treatment was reported in subarachnoid hemorrhage patients, but not in ICH patients up to now. The aim of this study was to investigate the role of early serum biomarkers on IHM and TNI value and CV on cardiopulmonary events within the first 24 hours of ICU treatment.

Patients and Methods A total of 329 patients with spontaneous ICH were retrospectively analyzed. Blood samples were taken on admission to measure serum biomarkers. The TNI value and CV were defined as biomarkers for cardiopulmonary stress. Demographic data, cardiopulmonary parameters, including norepinephrine application rate (NAR) in microgram per kilogram per minute and inspiratory oxygen fraction (FiO₂) within the first 24 hours, and treatment regime were analyzed concerning their impact on ICU treatment and in hospital outcome. Binary logistic analysis was used to identify independent prognostic factors for IHM.

Results Patients with initially nonelevated CVs required higher NAR ($p = 0.01$) and FiO₂ ($p = 0.046$) within the first 24 hours of ICU treatment. Lower cholinesterase level ($p = 0.004$), higher NAR ($p = 0.002$), advanced age ($p < 0.0001$), larger ICH volume ($p < 0.0001$), presence of intraventricular hemorrhage ($p = 0.007$) and hydrocephalus ($p = 0.009$), raised level of C-reactive protein ($p = 0.024$), serum lactate ($p = 0.003$), and blood glucose ($p = 0.05$) on admission were significantly associated with IHM. In a multivariate model, age (odds ratio [OR]: 1.055; 95% confidence interval [CI]: 1.026–1.085; $p < 0.0001$), ICH volume (OR: 1.016; CI: 1.008–1.025; $p < 0.0001$), and Glasgow Coma Scale (GCS) score (OR: 0.680; CI: 0.605–0.764; $p < 0.0001$) on admission as well as requiring NAR (OR: 1.171; CI: 1.026–1.337; $p = 0.02$) and FiO₂ (OR: 0.951; CI: 0.921–0.983, $p = 0.003$) within the first 24 hours were independent predictors of IHM.

Conclusion Higher levels of C-reactive protein, serum lactate, blood glucose, and lower cholinesterase level on admission were significantly associated with IHM. Patients with initially nonelevated CVs required higher NAR and FiO₂ within the first

Keywords

- ▶ intrahospital mortality
- ▶ biomarker
- ▶ ICU treatment
- ▶ intracerebral hemorrhage

received
September 3, 2019
accepted
April 14, 2020
published online
December 8, 2020

© 2020. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716516>.
ISSN 2193-6315.

24 hours of ICU treatment. Furthermore, requiring an NAR > 0.5 µg/kg/min or an FiO₂ > 0.21 were identified as additional independent predictors for IHM. These results could be helpful to improve ICU treatment in ICH patients.

Introduction

Intracerebral hemorrhage (ICH) causes ~10 to 20% of all strokes and has an estimated 30-day mortality of 30 to 52%.^{1–5} A significant proportion of survivors are left with various degrees of neurologic disability and only 20% recover to independence after 6 months.⁶ In addition, deterioration of patients occurs in 25 to 30% due to development of intracerebral hematomas within the first 24 hours. Therefore, this period is very important for intensive care unit (ICU) treatment and outcome after ICH.⁷ Several studies reported that level of consciousness, hemorrhage expansion/volume, intraventricular hemorrhage (IVH), perihemorrhagic edema, infratentorial ICH location, and advanced age are prognostic factors for short- and long-term outcomes after ICH.^{7–11} Furthermore, cardiac complications are a well-known phenomenon after ICH, which could further increase mortality.¹² Elevated troponin I (TNI), as a sensitive serum biomarker for cardiac complications and secondary pulmonary complications after central nervous system insults, could be found in ~20% of ICH patients; even the pathophysiologic pathway is still unclear.^{6,9,13,14} Left ventricular apical systolic akinesia, resembling takotsubo cardiomyopathy, and myocardial stunning are typical reversible cardiac problems after subarachnoid hemorrhage, even in the absence of coronary stenosis.² These cardiac events may be induced by excessive release of catecholamines into the systemic circulation and has been well investigated in patients with subarachnoid hemorrhage.^{15–22} This acute cardiac and secondary pulmonary stress may be visualized by an elevated TNI and cortisol value (CV), as biomarker for cardiopulmonary stress, in ICH patients. However, their impact concerning mortality after ICH is still discussed controversially.^{2,12,23} Furthermore, several studies reported an association between different raised serum biomarkers, for example, CV, white blood cell count, C-reactive protein value, as well as high blood glucose level, and poor outcome after ICH.^{24–28} Nevertheless, the predictive value of early serum biomarkers on IHM as well as altered cortisol and TNI values on cardiopulmonary events within the first 24 hours of ICU treatment after ICH is still unknown. Early identification of patients with a high risk for in-hospital mortality (IHM) and potential cardiac and pulmonary complications within the first 24 hours could be useful to improve ICU treatment.

This study was conducted to investigate the impact of different early serum biomarkers, obtained at admission, on IHM as well as the impact of cortisol and TNI values on cardiopulmonary events within the first 24 hours of ICU treatment in patients after spontaneous ICH.

Material and Methods

Study Design and Patients

This study retrospectively analyzed all patients aged ≥18 years with the diagnosis of spontaneous ICH, who presented to the emergency department (ED) between February 2008 and January 2017 (*n* = 878). All patients in whom the cardiopulmonary biomarkers TNI and/or CV were determined on admission were included. The diagnosis of ICH was made by computed tomography (CT) scan. Patients with acute cardiac decompensation due to coronary artery disease (*n* = 32) and acute pulmonary decompensation (*n* = 52) and patients with long-term cortisol treatment (*n* = 24) were excluded from the study. Furthermore, patients with ICH due to vascular malformations (*n* = 121), malignancy (*n* = 85), or trauma (*n* = 122), and patients with no testing of TNI (*n* = 55) and cortisol (*n* = 58) on admission were also excluded. In total, 329 patients remained in the analysis.

Methods

The study protocol was approved by the ethical committee of the Justus Liebig University Giessen (No: 95/17). The data collection comprised baseline data, serum biomarkers on admission, general ICU treatment, cardiopulmonary parameters within the first 24 hours, treatment regime (medical vs. surgical), cerebral imaging, and outcome at discharge.

Baseline Data

Demographic data, body mass index, and Glasgow Coma Scale (GCS) score on admission, comorbidities, and preexisting medication were extracted from medical records. Comorbidities were analyzed with regard to chronic arterial hypertension, chronic pulmonary disease, chronic renal insufficiency, and diabetes mellitus. History of medication was stratified concerning intake of antihypertensive drugs, antiobstructive drugs, antidiabetic drugs, antiplatelet agents, new oral anticoagulants, and vitamin K antagonists.

Serum Biomarker

All initial blood samples were immediately taken at admission. TNI (ADVIA Centaur XPT, TNI-Ultra Assay, Siemens, Germany) and CVs (ADVIA Centaur XPT, Cortisol Assay, Siemens, Germany) in microgram per deciliter were determined as cardiopulmonary biomarkers. At the ED of internal medicine and neurology, testing of TNI and cortisol was routinely performed in all patients (conservative blood sample spectrum). However, testing of TNI and cortisol was only performed at the surgical ED, if clinically indicated (e.g., cardiac arrhythmia, angina pectoris, or ST segment elevation/depression in the electrocardiogram [ECG]). All

patients with elevated TNI values on admission underwent immediate ECG and echocardiography. Patients with suspicious cardiac wall motion abnormalities or electrocardiogram changes in combination with initial raised TNI value, as indicator of a real and acute cardiac or pulmonary decompensation, were transferred to the angiography and were excluded from the study. Elevation of TNI value in the absence of suspicious ECG and echocardiography as well as angina pectoris and/or ECG and echocardiography abnormalities without elevation of TNI were interpreted as brain triggered. These patients were treated with best medical care. Serial measurements were not performed based on the absence of consequence. In addition, hemoglobin value in grams per deciliter (XE 5000 Hematology Analyzer; photometric, Sysmex, Germany), hematocrit value in % (XE 5000 Hematology Analyzer; cumulative pulse height summation, Sysmex, Germany), white blood cell count in gigagrams per liter (XE 5000 Hematology Analyzer; flow cytometric, Sysmex, Germany), C-reactive protein in milligrams per liter (ADVIA Chemistry XPT wrCRP Assay, Siemens, Germany), serum lactate level in millimoles per liter (ADVIA Chemistry XPT LAC Assay, Siemens, Germany), blood glucose level in milligrams per deciliter (ADVIA Chemistry XPT GLUH_c Assay, Siemens, Germany), albumin level in grams per liter (ADVIA Chemistry XPT ALB_c Assay, Siemens, Germany), and cholinesterase in units per liter (ADVIA Chemistry XPT CHE Assay, Siemens, Germany) were evaluated as serum biomarkers on admission in all included patients.

General Intensive Care Unit Management

After the first clinical examination of the patients in the ED, a CT scan was performed. According to the clinical examination and the CT scan, the patients were transferred directly to the operating room or the ICU. The target value for systolic blood pressure was defined as 120 to 140 mm Hg for all patients within the first 7 days after ICH, independent of an operative or conservative procedure. Arterial blood pressure was measured in all patients using an invasive blood measurement system (Combitrans Monitoring Set Arteriell, B. Braun, Melsungen, Germany). The target oxygen saturation in all patients was $\geq 95\%$ and was measured by a pulse oximeter (Nellcor Adult SpO₂ Sensor, Covidien IIc, Mansfield, Massachusetts, United States). A central venous catheter was placed routinely (Arrow International, Inc., Reading, Pennsylvania, United States). Intubation and mechanical ventilation were started if the GCS score was lower than 8 or the patients developed pulmonary complications (Servo-I, Maquet, Rastatt, Germany).

Cardiopulmonary Parameters within the First 24 Hours

The average norepinephrine application rate (NAR) and inspiratory oxygen fraction (FiO₂) as well as median of systolic blood pressure, heart rate, level of positive end-expiratory pressure (PEEP), arterial oxygen partial pressure, and oxygen pressure within the first 24 hours of ICU treatment were analyzed as cardiopulmonary parameters and continuously recorded (at 5-minute intervals). Furthermore, the total number of intubated patients on admission was

evaluated. These data were stored in the digital ICU data recording system and were used for analysis of the average NAR and FiO₂. Cardiopulmonary complications were defined as requiring a NAR > 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and/or FiO₂ > 0.21 .

Treatment Regime

The treatment regimens were analyzed by medical records and were stratified into medical or surgical treatment (e.g., insertion of external ventricular drain, evacuation of ICH, or decompressive craniectomy). Indication for surgical treatment was made by the neurosurgeon consultant depending on clinical status (e.g., loss/deterioration of consciousness or GCS score, etc.) and/or radiologic aspects (e.g., large ICH volume or midline shift, etc.). Evacuation of ICH was performed in lobar ICH, while deep-located ICH with midline shift was treated by decompressive craniectomy. Insertions of external ventricular drains were performed in patients with IVH and presence of hydrocephalus. In contrast, medical treatment includes all options of conservative ICU treatment.

Evaluation of Computed Tomography Scan

The initial CT scan was reviewed by two independent individuals (M.S. and M.B.) and considered the localization and volume of the ICH. The volume was calculated using the formula $A \times B \times C/2$, where A , B , and C represented the ICH diameters in three dimensions at right angles to each other. In addition, the presence of IVH and hydrocephalus was analyzed and dichotomized as present or absent. The presence of IVH was defined as a Graeb score > 1 and the presence of hydrocephalus as an Evans' Index > 0.3 .^{29,30}

Evaluation of Intra-hospital Outcome

Intra-hospital outcome was evaluated using the modified Rankin Scale (mRS) at discharge.³¹ A favorable outcome was defined as an mRS score of 0 to 3 and an unfavorable outcome as an mRS score of 4 to 6. Furthermore, IHM (mRS = 6) was assessed and analyzed.

Statistical Analysis

Continuous variables were tested for normal distribution, and Student's *t*-test or Mann-Whitney *U* test was used for univariate analysis. The chi-square test was used to test for differences in binary variables between survivors and non-survivors concerning intra-hospital outcome. Correlations were assessed by Spearman's correlation.

For analyzing the impact of the initial TNI value on cardiopulmonary parameters within the first 24 hours, patients were stratified into those with a TNI value > 0.05 $\mu\text{g}/\text{L}$ (TNI positive) or those with a TNI value ≤ 0.05 $\mu\text{g}/\text{L}$ (TNI negative). For analyzing the impact of CV, patients were divided into those with a CV > 26 $\mu\text{g}/\text{L}$ (CV positive) or those with a CV ≤ 26 $\mu\text{g}/\text{L}$ (CV negative). The cutoff level for stratification was calculated using the average CV of the entire study population (26 ± 17.2 $\mu\text{g}/\text{L}$). A TNI value > 0.05 $\mu\text{g}/\text{L}$ was defined as elevated according to local laboratory parameters.

All parameters that reached a *p*-value of < 0.1 in the univariate analysis were used for multivariate binary logistic analysis by using the forward stepwise method with removal

based on likelihood ratio. For data analysis, the Statistical Package for the Social Sciences version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States) was used. In addition to all independent predictors of IHM, the Youden index and areas under the curve (AUC) were calculated in a receiver operating curve (ROC) analysis using statistics program R (Version 3.4.1, R Core Team 2017, Dormagen, Germany).

Results

Main Characteristics

A total of 329 patients with a mean age of 67.4 ± 13.6 years (range: 18–93 years) were included in our study and retrospectively evaluated. Determination of TNI was performed in 157 patients and CV was measured in 297 patients on admission. Both parameters were determined in 125 patients, but without a significant difference and correlation between the TNI value and CV (r : 0.11; confidence interval [CI]: -0.08 to 0.28 ; $p = 0.23$). An average NAR of 0.05 ± 0.04 mg/kg/min and an FiO_2 of 0.35 ± 0.13 was required within the first 24 hours of ICU treatment to achieve the cardiopulmonary targets. An initial CT scan was performed in all patients. Hematomas occurred as follows: (1) supratentorial, lobar (31.9%), (2) supratentorial, deep (53.2%), and (3) cerebellar (14.9%). At discharge, the median mRS score was 5 (range: 1–6), and 79.6% of the patients had an unfavorable outcome. IHM occurred in 30.7% ($n = 101$) of the entire study population. The main characteristics are summarized in ► **Table 1**.

Cardiopulmonary Biomarkers

We identify an initially elevated TNI value in 38 patients (24.2%). Univariate analysis revealed no significant difference between patients with an initially elevated TNI and patients with an initially negative TNI concerning age ($p = 0.07$), gender ($p = 0.25$), GCS score on admission ($p = 0.85$), IHM ($p = 0.62$), and median mRS score ($p = 0.9$), as well as favorable and unfavorable outcomes at discharge ($p = 0.73$). In addition, no significant difference between both cohorts regarding preexisting chronic arterial hypertension ($p = 0.41$), chronic pulmonary disease ($p = 0.58$), chronic renal insufficiency ($p = 0.67$), diabetes mellitus ($p = 0.21$), antihypertensive drugs ($p = 0.73$), antiobstructive drugs ($p = 0.37$), and antidiabetic drugs ($p = 0.64$) was found. Furthermore, no statistically significant difference was found for NAR ($p = 0.14$), systolic blood pressure ($p = 0.12$), heart rate ($p = 0.48$), FiO_2 ($p = 0.59$), PEEP level ($p = 0.32$), arterial oxygen partial pressure ($p = 0.59$), and oxygen saturation ($p = 0.71$) within the first 24 hours of ICU treatment between the TNI positive and TNI negative groups.

An initially elevated CV was identified in 119 patients (40.1%). There was no significant difference concerning mean cortisol level between patients admitted between 12 p.m. and 12 a.m. (26.1 ± 17.2 $\mu\text{g/dL}$; $n = 153$) and 12 a.m. and 12 p.m. (26.0 ± 17.8 $\mu\text{g/dL}$; $n = 144$; $p = 0.81$). Furthermore, no significant difference was identified between patients with initially raised CVs and normal CVs with regard to gender ($p = 0.06$), GCS ($p = 0.1$), total number of intubated patients on

Table 1 Baseline data and univariate predictors of intrahospital mortality

Parameter	All patients ($n = 329$)	Survivor ($n = 228$)	Nonsurvivor ($n = 101$)	p value
Baseline data				
Age, y, mean (\pm SD) ^a	67.4 (13.6)	65.5 (13.9)	71.7 (11.8)	<0.0001
Women, no. (%) ^a	152 (46.2%)	108 (47.4%)	44 (43.6%)	0.5
Men, no. (%) ^a	177 (53.8%)	120 (52.6%)	57 (56.4%)	
Body mass index in kg/m^2 , median (IQR) ^a	26.2 (24.2–29.4)	27 (24.2–29.4)	25.7 (23.8–27.8)	0.09
Glasgow Coma Scale score, median (IQR) ^a	7 (3–12)	10 (6–13)	4 (3–7)	<0.0001
Chronic arterial hypertension, no. (%) ^a	192 (58.4%)	134 (58.8%)	58 (57.4%)	0.82
Chronic pulmonary diseases, no. (%) ^a	15 (4.6%)	11 (4.8%)	4 (4%)	0.72
Chronic renal insufficiency, no. (%) ^a	14 (4.3%)	10 (4.4%)	4 (4%)	0.86
Diabetes mellitus, no. (%) ^a	53 (16.1%)	37 (16.2%)	16 (15.8%)	0.9
Antihypertensive drugs, no. (%) ^a	149 (45.3%)	107 (46.9%)	42 (41.6%)	0.37
Antiobstructive drugs, no (%) ^a	13 (4%)	9 (4%)	4 (4%)	0.9
Antidiabetic drugs, no (%) ^a	37 (11.2%)	24 (10.5%)	13 (12.9%)	0.53
Antiplatelet agents, no (%) ^a	36 (10.9%)	26 (11.4%)	10 (9.9%)	0.68
New oral anticoagulants, no (%) ^a	11 (3.3%)	7 (3.1%)	4 (4%)	0.68
Vitamin K antagonist, no (%) ^a	68 (20.7%)	47 (20.6%)	21 (20.8%)	0.9
Serum biomarkers				
Creactive protein, mg/L, mean (\pm SD) ^a	17.4 (32.7)	14.2 (23.5)	22.4 (41.6)	0.02
White blood cells, Gg/l, mean (\pm SD) ^a	11 (4.6)	10.8 (4.3)	11.5 (5.2)	0.21
Hemoglobin, g/dl, mean (\pm SD) ^a	13.2 (2.1)	13.1 (2.0)	13.1 (2.2)	0.72

(Continued)

Table 1 (Continued)

Parameter	All patients (n = 329)	Survivor (n = 228)	Nonsurvivor (n = 101)	p value
Baseline data				
Hematocrit, %, mean (± SD) ^a	40 (5.7)	0.39 (0.06)	0.39 (0.06)	0.8
Cholinesterase, U/l, mean (± SD) ^a	7,931 (2,266.1)	8,113.3 (2,129.8)	7,354.4 (2,181.1)	0.004
Blood glucose, mg/dl, mean (± SD) ^a	162.9 (56.7)	158.7 (54.9)	172.2 (59.8)	0.05
Serum lactate, mmol/l, mean (± SD) ^a	1.7 (1.5)	1.6 (1.4)	2.1 (1.8)	0.003
Albumin, g/l, mean (± SD) ^a	38.4 (5.1)	38.5 (4.8)	38.3 (5.8)	0.77
Troponin I, µg/dl, mean (± SD) ^a	0.1 (0.5)	0.08 (0.04)	0.08 (0.04)	0.84
Troponin positive, no. (%) ^a	38 (24.2%)	24 (24.7%)	14 (23.3%)	0.8
Cortisol, µg/dl, mean (± SD) ^a	26.1 (17.1%)	24.8 ± 15.1	28.4 ± 18.7	0.1
Cortisol positive, no. (%) ^a	119 (40.1%)	88 (39.4%)	31 (41.3)	0.8
Cardiopulmonary parameter				
Norepinephrine application rate, µg/kg/min, mean (± SD) ^b	0.03 (0.04)	0.02 (0.03)	0.03 (0.04)	0.002
Systolic blood pressure, median (IQR) ^b	134 (105–153)	132 (102–153)	137 (107–155)	0.67
Heart rate, beats per minute, median (IQR) ^b	87 (48–106)	89 (47–104)	85 (49–108)	0.75
Inspiratory oxygen fraction, mean (± SD) ^b	0.35 (0.13)	0.34 (0.14–0.45)	0.37 (0.11)	0.08
Intubated patients, no. (%) ^a	197 (59.9%)	131 (57.5%)	66 (65.4%)	0.18
PEEP level, median (IQR) ^b	8 (6–10)	7 (6–10)	8 (6–10)	0.5
Arterial oxygen partial pressure (mm Hg), median (IQR) ^b	108 (98–121)	107 (98–121)	109 (98–123.5)	0.39
Oxygen saturation, median (IQR) ^b	97 (96–99)	97 (96–99)	97 (96–99)	0.82
Treatment				
Medical treatment, no. (%)	145 (44.1%)	93 (40.8%)	52 (51.9%)	0.07
Surgical treatment, no. (%)	184 (55.9%)	135 (59.2%)	49 (48.5%)	
Insertion EVD, no. (%)	71 (38.6%)	49 (36.3%)	22 (44.9%)	0.29
Evacuation ICH, no. (%)	65 (35.3%)	50 (37.0%)	15 (30.6%)	0.42
Decompressive craniectomy, no. (%)	48 (26.1%)	36 (26.7%)	12 (24.5%)	0.77
Computed tomography scan				
ICH volume, cm ³ , mean (± SD) ^a	48.2 (38.6)	40.4 (32.7)	65.8 (45.1)	<0.0001
IVH, no. (%) ^a	260 (79%)	171 (75%)	89 (88.1%)	0.007
Hydrocephalus, no. (%) ^a	116 (35.3%)	70 (30.7%)	46 (45.5%)	0.009

Abbreviations: EVD, external ventricular drain; ICH, intracerebral hemorrhage; IQR, interquartile range; IVH, intraventricular hemorrhage; PEEP, positive end-expiratory pressure; SD, standard deviation.

^aOn admission.

^bWithin the first 24 hours.

admission ($p = 0.06$), IHM ($p = 0.58$), mRS ($p = 0.9$), and favorable and unfavorable outcomes at discharge ($p = 0.99$). We observed no significant difference concerning preexisting chronic arterial hypertension ($p = 0.57$), chronic pulmonary disease ($p = 0.49$), chronic renal insufficiency ($p = 0.32$), diabetes mellitus ($p = 0.36$), antihypertensive drugs ($p = 0.69$), antiobstructive drugs ($p = 0.45$), and antidiabetic drugs ($p = 0.54$) between both cohorts. Furthermore, we identified no significant difference concerning systolic blood pressure ($p = 0.79$), heart rate ($p = 0.61$), PEEP level ($p = 0.25$), arterial oxygen partial pressure ($p = 0.31$), and oxygen saturation

($p = 0.89$) between both groups within the first 24 hours of ICU treatment. However, a significantly higher age ($p = 0.008$) and lower required NAR ($p = 0.01$) and FiO₂ ($p = 0.046$) within the first 24 hours of ICU treatment were observed in the CV positive group in comparison to the CV negative group, as illustrated in **Fig. 1**.

Intrahospital Mortality

IHM was significantly associated with higher average NAR within the first 24 hours of ICU treatment ($p = 0.002$), higher C-reactive protein level ($p = 0.024$), higher serum lactate level

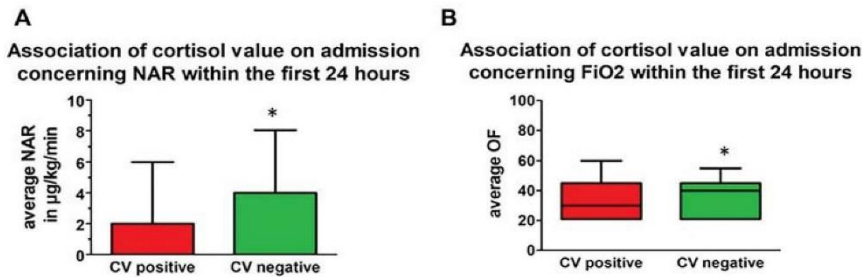


Fig. 1 CV on admission with regard to NAR and inspiratory oxygen fraction within the first 24 hours of ICU treatment. The CV negative cohort required significantly higher NAR ($p = 0.01$) and FiO_2 ($p = 0.046$) within the first 24 hours of ICU treatment in comparison to the CV positive group. (CV, cortisol value; NAR, norepinephrine application rate; ICU, intensive care unit.)

Independent predictors for intra-hospital mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage

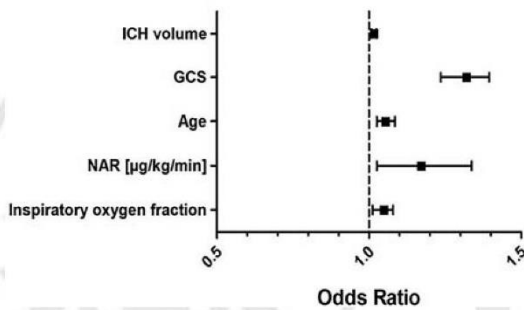


Fig. 2 Independent predictors for intrahospital mortality (IHM) after spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH). ICH volume, GCS score, age, and average NAR and inspiratory oxygen fraction within the first 24 hours of ICU treatment were identified as independent predictors of IHM. (GCS, Glasgow Coma Scale; NAR, norepinephrine application rate.)

Table 2 Independent predictors of intrahospital mortality after spontaneous ICH

Predictor	Odds ratio	95% confidence interval	p value
ICH volume (cm ³) ^a	1.016	1.008–1.025	<0.0001
Hydrocephalus ^a	1.493	0.765–2.916	0.24
IVH ^a	1.181	0.449–3.105	0.737
GCS ^a	0.680	0.605–0.764	<0.0001
Age (y) ^a	1.055	1.026–1.085	<0.0001
Norepinephrine application rate (µg/kg/min) ^a	1.171	1.026–1.337	0.02
Inspiratory oxygen fraction (%) ^a	0.951	0.921–0.983	0.003
C-reactive protein (mg/L) ^a	1.002	0.992–1.012	0.67
Cholinesterase (U/L) ^a	1.0	1.0–1.0	0.101
Blood glucose, (mg/dL) ^a	1.0	0.994–1.006	0.925
Serum lactate (mmol/l) ^a	1.078	0.898–1.295	0.419

Abbreviations: GCS, Glasgow Coma Scale; ICH, intracerebral hemorrhage; IVH, intraventricular hemorrhage.

^aOn admission.

^bWithin the first 24 hours.

Discussion

Summary of Findings

A retrospective cohort study of 329 ICH patients was performed to identify predictors of IHM and to analyze the influence of the TNI value and CV on admission concerning cardiopulmonary parameters within the first 24 hours to improve ICU treatment following ICH. Patients with initially nonelevated CVs required a higher circulation and pulmonary support within the first 24 hours to accomplish the targets of blood pressure and oxygen saturation. TNI seems to have no influence on cardiopulmonary parameters within the first 24 hours of ICU treatment. ICH volume, GCS score on admission, and age were identified as independent predictors of intrahospital outcome. These findings were similar to previous studies.^{1–5,32} However, requiring of NAR and FiO_2 within the first 24 hours of ICU treatment was identified as additional

($p = 0.003$), higher blood glucose level ($p = 0.05$), and lower cholinesterase level ($p = 0.004$) on admission. The results of the univariate analysis are shown in **Table 1**. In a binary logistic analysis, ICH volume (odds ratio [OR]: 1.016, 95% CI: 1.008–1.025; $p < 0.0001$), GCS (OR: 0.680; 95% CI: 0.605–0.764; $p < 0.0001$), age (OR: 1.055; 95% CI: 1.026–1.085; $p < 0.0001$), and average NAR (OR: 1.171; 95% CI: 1.026–1.337; $p = 0.02$) were identified as independent predictors of IHM, as shown in **Fig. 2** and **Table 2**. FiO_2 within the first 24 hours of ICU treatment was not significantly associated with IHM in the univariate analysis. However, in the multivariate analysis, it was an independent predictor of IHM (OR: 0.951; 95% CI: 0.921–0.983; $p = 0.003$). Furthermore, cutoff values for all independent predictors of IHM in patients with ICH were identified using ROC analysis. Age >71 years (Youden's Index: 0.26; sensitivity: 66.3; specificity: 59.2), ICH volume >55 cm³ (Youden's Index: 0.27; sensitivity: 55.5; specificity: 71.9), GCS score ≤7 (Youden's Index: 0.46; sensitivity: 83.2; specificity: 63.2), requiring $FiO_2 >0.21$ (Youden's Index: 0.27; sensitivity: 80.2; specificity: 46.9), and NAR >0.5 µg/kg/min (Youden's Index: 0.16; sensitivity: 51.9; specificity: 64.5) were associated with IHM.

independent predictors for IHM in this cohort. Application of norepinephrine and inspiratory oxygen to accomplish the cardiopulmonary targets within the first 24 hours is important to estimate the prognosis of patients after ICH.

Cardiopulmonary Biomarkers and Parameters

The association between ECG abnormalities and cardiac serum biomarkers after cerebral injury is frequently described in previous studies and may be caused by an excessive release of catecholamine in the systemic circulation.^{2,6,9,13,14} However, the pathophysiologic pathway is still unclear. Furthermore, the association of TNI concerning outcome with mortality after ICH is discussed controversially.^{2,6,9} An elevated TNI value on admission was observed in 24.2% of all patients, which is comparable to previous studies.^{6,9} However, there was no influence of raised TNI values on cardiopulmonary parameters, early outcome, and mortality after ICH in the current study, so we concluded that raised TNI values on admission were just an epiphenomenon. This hypothesis is sustained by the equal requirement of NAR and FiO₂ in the two groups.

Alteration of stress hormones, especially CV, after ICH is well known; however, the pathophysiologic pathway is still unclear.^{27,33} A physiologic response to an acute stress situation contains elevated secretion of catecholamines from the sympathetic nervous system and adrenal medulla as well as activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with release of corticotrophin-releasing hormone followed by secretion of corticotrophin (adrenocorticotropic hormone [ACTH]), which induces the secretion of glucocorticoids in the adrenal cortex.³⁴ Acute stress situations occur in neurocritical (e.g., subarachnoid hemorrhage, ischemic stroke, or ICH) and non-neurocritical (e.g., sepsis) patients, and could alter the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.³⁴⁻⁴⁰ Feibel et al reported a higher mortality in patients with elevated serum CV and excreting of more than 200 µg of urinary norepinephrine and epinephrine within the acute period of stroke treatment, which may cause cardiac abnormalities.³³ In a porcine model of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, an endocrine stress response was observed within the first 15 minutes after subarachnoid hemorrhage induction, including activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis with elevated serum values of ACTH and cortisol.³⁷ Zetterling et al reported in a study of 55 subarachnoid hemorrhage patients about an hypothalamic-pituitary-adrenal response on the day of ictus including elevated serum levels of cortisol and ACTH.³⁸ Moreover, in ICH patients with high cortisol levels, increased rates of cardiac events, worse clinical outcome, and mortality were described.^{27,41} However, the association of CV with cardiopulmonary parameters is still unclear. In the present study, we found no significant difference between the CV positive and CV negative groups with regard to outcome and mortality. ICH patients with initially raised CVs (40.1%) required significantly lower NAR and FiO₂ within the first 24 hours of ICU treatment. In the opinion of the authors, ICH is an acute stress situation, which could activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system to a physiologic release of stress hormones like cortisol and catecholamine. This hypothesis

could explain the lower requirement of NAR and FiO₂ in the CV positive group and higher necessity of cardiopulmonary support in patients without this reaction (CV negative group). However, the pathophysiologic pathway of activation or nonactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and secretion of catecholamines from the sympathetic nervous system and adrenal medulla are scarcely investigated in ICH patients. In contrast to our hypothesis, Huttner et al reported only moderate neuroendocrine change in ICH patients in comparison to patients after ischemic stroke or subarachnoid hemorrhage.⁴² In addition, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis could affect directly or indirectly septic patients, due to damage of the anterior pituitary gland or mediator-mediated decreased synthesis of ACTH synthesis and disturbed effect mechanism of cortisol, which could potentially lead to organ dysfunction.³⁴ Moreover, the activation level of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis could be affected by various drugs, especially in the context of emergency treatment (e.g., opioids).^{34,43}

Nevertheless, the results of this study suggest that patients with initial nonelevated CVs could potentially develop common cardiopulmonary complications within the first 24 hours of ICU treatment. These ICH patients may benefit from a more invasive and aggressive hemodynamic monitoring and treatment (e.g., Swan-Ganz catheter or pulse contour cardiac output system).

Intrahospital Mortality

We observed an overall IHM of 30.7%, which is comparable to several previous studies.^{1-5,32} Similar to previous studies, advanced age, lower initial GCS, larger hematoma volume, presence of IVH, and presence of hydrocephalus were significantly associated with IHM in our study population.^{7-11,32} In comparison to previous studies, a significant association of IHM with higher C-reactive protein level as well as higher blood glucose level on admission was observed. However, this was not the case for white blood cell count.^{24-26,28,44,45} In addition, higher serum lactate level and lower cholinesterase level on admission were associated with IHM. Cholinesterase, as a liver synthesis parameter, and serum lactate level, as an indicator for ischemia/hypoxia, could demonstrate cardiac and/or pulmonary dysfunction (e.g., right ventricular dysfunction or pulmonary hypertension with following congestion in the liver), which may additionally lead to poor functional outcome after ICH. A variety of additional biomarkers, for example, serum melatonin level, the neutrophil-to-lymphocyte ratio, vascular endothelial growth factor level, serum tau level, and S100A12 level are described with regard to their impact on outcome and IHM after ICH; however, determination of these markers is elaborate and was not part of this study.⁴⁶⁻⁵⁰ With regard to cardiopulmonary parameters, higher average NAR within the first 24 hours of ICU treatment was associated with IHM. In a multivariate analysis, requirement of NAR and FiO₂ within the first 24 hours of ICU treatment was identified as additional independent predictors for IHM in this cohort. This shows the importance of cardiopulmonary monitoring and treatment within the first 24 hours after ICH.

Limitations

There are several limitations of the present study, notably its retrospective and monocentric character that has well-known problems. Furthermore, only two cardiopulmonary parameters were investigated in patients within the first 24 hours after ICH (NAR and FiO₂). Another limitation was the selection of the serum biomarkers, which was predetermined by the retrospective character of the study. It is probable that further serum biomarkers could also be helpful in improving ICU treatment (e.g., serum procalcitonin value) and should be investigated in a prospective manner. Due to the exclusion of patients with ICH based on vascular malformations, malignancy, or trauma, the results cannot be applied to all kinds of ICH. Finally, serial measurements of the TNI values and CVs were not available due to the retrospective design of the study.

The strength of the current study is the large study population with demographic, clinical, radiologic, and laboratory chemistry data records. Furthermore, to the authors' knowledge, it is the first study to investigate the influence of TNI values and CVs on cardiopulmonary parameters within the first 24 hours of ICU treatment following ICH.

Despite the limitations, the findings of this study could be helpful in improving ICU treatment in patients with ICH with regard to the prediction of potential cardiac and pulmonary complications, as well as IHM, in addition to other well-known predictors. These patients need special observation and could potentially benefit from invasive hemodynamic monitoring and aggressive ICU treatment.

Conclusion

Patients with initially nonelevated CVs required higher NAR and FiO₂ within the first 24 hours of ICU treatment. Furthermore, IHM was significantly associated with higher levels of C-reactive protein, serum lactate, and blood glucose, and lower levels of cholinesterase on admission. The necessities of circulatory (norepinephrine) support and pulmonary (oxygen) support within the first 24 hours of ICU treatment after ICH are independent supplemental predictors of IHM. Nevertheless, our preliminary results should be evaluated in a further prospective study.

Conflict of Interest
None declared.

References

- Hjalmarsson C, Bergfeldt L, Bokemark L, Manhem K, Andersson B. Electrocardiographic abnormalities and elevated cTNT at admission for intracerebral hemorrhage: predictors for survival? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18(05):441–449
- Garrett MC, Komotar RJ, Starke RM, Doshi D, Otten ML, Connolly ES. Elevated troponin levels are predictive of mortality in surgical intracerebral hemorrhage patients. *Neurocrit Care* 2010;12(02):199–203
- Caplan LR. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 1992;339(8794):656–658
- Ahn CS, Lee SK, Kim HS, Kong MH, Song KY, Kang DS. Surgical outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage in less than stuporous mental status. *J Korean Neurosurg Soc* 2004;35:290–296
- Martí-Fàbregas J, Belvis R, Guardia E, et al. . Prognostic value of pulsatility index in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003;61(08):1051–1056
- Hays A, Diringner MN. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66(09):1330–1334
- Foerch C, Curdt I, Yan B, et al. . Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(02):181–184
- Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999;27(03):617–621
- Gerner ST, Auerbeck K, Sprügel MI, et al. . Peak troponin i levels are associated with functional outcome in intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2018;46(1–2):72–81
- Davis SM, Broderick J, Hennerici M. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. . et al; . Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66(08):1175–1181
- Juvela S. Risk factors for impaired outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 1995;52(12):1193–1200
- Chung PW, Won YS, Kwon YJ, Choi CS, Kim BM. Initial troponin level as a predictor of prognosis in patients with intracerebral hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;45(06):355–359
- Bhoi S, Verma P, Vankar S, Galwankar S. High sensitivity troponins and conventional troponins at the bedside. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014;4(03):253–256
- Nastasovic T, Milakovic B, Marinkovic JE, Grujicic D, Stosic M. Could cardiac biomarkers predict neurogenic pulmonary edema in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159(04):705–712
- Jeon IC, Chang CH, Choi BY, Kim MS, Kim SW, Kim SH. Cardiac troponin I elevation in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46(02):99–102
- Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(03):636–640
- Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown RD Jr, Wijdicks EFM. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg* 2006;105(02):264–270
- Ramappa P, Thatai D, Coplin W, et al. . Cardiac troponin-I: a predictor of prognosis in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008;8(03):398–403
- Connor RC. Myocardial damage secondary to brain lesions. *Am Heart J* 1969;78(02):145–148
- Doshi R, Neil-Dwyer G. Hypothalamic and myocardial lesions after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40(08):821–826
- Samuels MA. Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis. *Am J Cardiol* 1987;60(18):15J–19J
- Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. I. Morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17(04):317–338
- Maramattom BV, Manno EM, Fulgham JR, Jaffe AS, Wijdicks EF. Clinical importance of cardiac troponin release and cardiac abnormalities in patients with supratentorial cerebral hemorrhages. *Mayo Clin Proc* 2006;81(02):192–196
- Agnihotri S, Czap A, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation* 2011;8:160
- Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, et al. . C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. *Stroke* 2011;42(05):1230–1236

- 26 Diedler J, Sykora M, Hahn P, et al. . C-reactive-protein levels associated with infection predict short- and long-term outcome after supratentorial intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(03):272–279
- 27 Yang X, Ren W, Zu H, Dong Q. Evaluate the serum cortisol in patients with intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;123:127–130
- 28 Zheng J, Yu Z, Ma L, et al. . association between blood glucose and functional outcome in intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2018;114:e756–e765
- 29 Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology* 1982;143(01):91–96
- 30 Evans WA Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 1942;47(06):931–937
- 31 van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Cijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19(05):604–607
- 32 Stein M, Luecke M, Preuss M, Boeker DK, Joedicke A, Oertel MF. Spontaneous intracerebral hemorrhage with ventricular extension and the grading of obstructive hydrocephalus: the prediction of outcome of a special life-threatening entity. *Neurosurgery* 2010;67(05):1243–1251, discussion 1252
- 33 Feibel JH, Hardy PM, Campbell RG, Goldstein MN, Joynt RJ. Prognostic value of the stress response following stroke. *JAMA* 1977;238(13):1374–1376
- 34 Annane D. The role of ACTH and corticosteroids for sepsis and septic shock: an update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:70
- 35 Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332(20):1351–1362
- 36 Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(01):29–35
- 37 Nyberg C, Karlsson T, Hillered L, Stridsberg M, Ronne Engström E. The early endocrine stress response in experimental subarachnoid hemorrhage. *PLoS One* 2016;11(03):e0151457
- 38 Zetterling M, Engström BE, Hallberg L, et al. . Cortisol and adrenocorticotropic hormone dynamics in the acute phase of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2011;25(06):684–692
- 39 Hachinski VC, Smith KE, Silver MD, Gibson CJ, Ciriello J. Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke. *Stroke* 1986;17(03):387–390
- 40 Peeters B, Meersseman P, Vander Perre S, et al. . ACTH and cortisol responses to CRH in acute, subacute, and prolonged critical illness: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover cohort study. *Intensive Care Med* 2018;44(12):2048–2058
- 41 Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007;116(01):77–84
- 42 Huttner HB, Kiphuth IC, Teuber L, et al. . Neuroendocrine changes in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013;18(01):39–44
- 43 Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 2010;31(01):98–132
- 44 Kim Y, Han MH, Kim CH, Kim JM, Cheong JH, Ryu JI. Increased short-term mortality in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and its association with admission glucose levels and leukocytosis. *World Neurosurg* 2017;98:503–511
- 45 Yu S, Arima H, Heeley EINTERACT2 Investigators. , et al; . White blood cell count and clinical outcomes after intracerebral hemorrhage: the INTERACT2 trial. *J Neurol Sci* 2016;361:112–116
- 46 Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, et al. . The serum melatonin levels and mortality of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Brain Sci* 2019;9(10):E263
- 47 Chen W, Wang X, Liu F, et al. . The predictive role of postoperative neutrophil to lymphocyte ratio for 30-day mortality after intracerebral hematoma evacuation. *World Neurosurg* 2020;134:e631–e635
- 48 Bernstein JE, Savla P, Dong F, et al. . Inflammatory markers and severity of intracerebral hemorrhage. *Cureus* 2018;10(10):e3529
- 49 Hu HT, Xiao F, Yan YQ, Wen SQ, Zhang L. The prognostic value of serum tau in patients with intracerebral hemorrhage. *Clin Biochem* 2012;45(16–17):1320–1324
- 50 Qian SQ, He SR, Li BB, Qian J, Zheng XD. Serum S100A12 and 30-day mortality after acute intracerebral hemorrhage. *Clin Chim Acta* 2018;477:1–6

4.5 Impact of Early C-Reactive Protein/Albumin-Ratio on Intra-Hospital Mortality Among Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage (A5)

4.5.1 Zusammenfassung

Der Einfluss einer erhöhten C-reaktives Protein (CRP)/Albumin-Ratio auf die intra-hospitale Mortalität neurochirurgischer Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung ist, im Gegensatz zu Patienten auf allgemeinen Intensivstationen, nicht hinreichend untersucht. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang einer erhöhten CRP/Albumin-Ratio und der intra-hospitalen Mortalität bei Patienten nach spontaner intrazerebraler Blutung auf der neurochirurgischen Intensivstation zu untersuchen.

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 379 Patienten mit spontaner intrazerebraler Blutung eingeschlossen, welche im Zeitraum von Februar 2008 bis Dezember 2017 an unserem Klinikum aufgenommen worden waren. Die Ergebnisse der initialen Blutentnahme sowie demographische, medizinische und radiologische Parameter der Patienten wurden analysiert. Zur Berechnung von unabhängigen Prognosefaktoren für die intra-hospitale Mortalität wurden eine binäre logistische Regression und eine Cox-Reggressionsanalyse angewendet.

Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass eine erhöhte CRP/Albumin-Ratio (Odds Ratio (OR) = 1,66, 95 %, Konfidenzintervall (CI) = 1,193–2,317, $p = 0,003$) bei Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor für die intra-hospitale Mortalität war. In der multivariaten Cox-Reggressionsanalyse war ein Anstieg der CRP/Albumin-Ratio um 1 mit einem Anstieg des intra-hospitalen Mortalitätsrisikos um 15,3 % verbunden (Hazard Ratio = 1,153, 95 %, CI = 1,005–1,322, $p = 0,42$). Weiterführend zeigte sich, dass eine CRP/Albumin-Ratio von $> 1,22$ mit einer erhöhten intra-hospitalen Mortalität einherging (Youden-Index = 0,19, Sensitivität = 28,8, Spezifität = 89,9, $p = 0,007$).

Zusammenfassend war eine initiale CRP/Albumin-Ratio von $> 1,22$ signifikant mit einer erhöhten Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes assoziiert. Somit könnte die CRP/Albumin-Ratio ein hilfreicher Serumbiomarker bezüglich der Prognoseabschätzung und der weiterführenden Therapieplanung bei Patienten nach spontaner intrazerebraler Blutung sein.

4.5.2 Originalpublikation



Article

Impact of Early C-Reactive Protein/Albumin Ratio on Intra-Hospital Mortality Among Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

Michael Bender ^{*} , Kristin Haferkorn, Michaela Friedrich, Eberhard Uhl and Marco Stein

Department of Neurosurgery, Justus-Liebig-University Gießen, Klinikstraße 33, 35392 Gießen, Germany; kristin.haferkorn@uk-gm.de (K.H.); michaela.friedrich@neuro.med.uni-giessen.de (M.F.); eberhard.uhl@neuro.med.uni-giessen.de (E.U.); marco.stein@neuro.med.uni-giessen.de (M.S.)

* Correspondence: michael.bender@neuro.med.uni-giessen.de; Tel.: +49-0641-985-57160

Received: 30 March 2020; Accepted: 22 April 2020; Published: 24 April 2020



Abstract: Objective: The impact of increased C-reactive protein (CRP)/albumin ratio on intra-hospital mortality has been investigated among patients admitted to general intensive care units (ICU). However, it was not investigated among patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH). This study aimed to investigate the impact of CRP/albumin ratio on intra-hospital mortality in patients with ICH. Patients and Methods: This retrospective study was conducted on 379 ICH patients admitted between 02/2008 and 12/2017. Blood samples were drawn upon admission and the patients' demographic, medical, and radiological data were collected. The identification of the independent prognostic factors for intra-hospital mortality was calculated using binary logistic regression and COX regression analysis. Results: Multivariate regression analysis shows that higher CRP/albumin ratio (odds ratio (OR) = 1.66, 95% confidence interval (CI) = 1.193–2.317, $p = 0.003$) upon admission is an independent predictor of intra-hospital mortality. Multivariate Cox regression analysis indicated that an increase of 1 in the CRP/albumin ratio was associated with a 15.3% increase in the risk of intra-hospital mortality (hazard ratio = 1.153, 95% CI = 1.005–1.322, $p = 0.42$). Furthermore, a CRP/albumin ratio cut-off value greater than 1.22 was associated with increased intra-hospital mortality (Youden's Index = 0.19, sensitivity = 28.8, specificity = 89.9, $p = 0.007$). Conclusions: A CRP/albumin ratio greater than 1.22 upon admission was significantly associated with intra-hospital mortality in the ICH patients.

Keywords: C-reactive protein/albumin ratio; Intensive care unit treatment; Intracerebral hemorrhage; Intra-hospital mortality

1. Introduction

Prediction of intra-hospital mortality in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) is still a challenging measure for health professionals. The well-known prognostic factors predicting poor outcomes after ICH include advanced age, lower level of consciousness, lower Glasgow Coma Scale (GCS) score upon admission, larger volume and expansion of ICH, larger peri-hemorrhagic edema, and presence of hydrocephalus and intraventricular hemorrhage (IVH) [1–6]. In spite of advancement in intensive care medicine, ICH patients still have a high 30-day mortality (up to 52%) or survive with significant neurological disabilities [7–12]. Neurological deterioration due to expansion of ICH occurs in up to 30% of the patients within the first 24 hours. Therefore, this period of ICU treatment is essential for the determination of patient prognosis.

Serum biomarkers could be helpful to make early decisions concerning the future directions for ICU treatments. Elevated values of white blood cell count, troponin I, cortisol, blood glucose level,

and C-reactive protein (CRP) are associated with poor outcome after ICH [10,13–17]. However, the clinical benefits of these biomarkers are controversial [10,13–17]. An elevated CRP/albumin ratio upon admission is a well-known and commonly used independent predictor of mortality among the patients admitted to the general intensive care units (ICUs) [18–20]. CRP, as an acute-phase protein, followed a cytokine-induced stimulation as a result of trauma, ischemia, or inflammation [20,21]. Lobo et al. reported an increased risk of mortality and organ failure in patients with elevated CRP upon ICU admission [22]. Furthermore, hypoalbuminemia, as an indicator of the current nutritional status and liver synthesis function, occurs frequently in critically ill patients and is associated with increased mortality [23]. Moreover, increased CRP value is commonly evidenced in patients with cancer or infections, although decreasing albumin values occurs frequently during serious infections in otherwise healthy patients. However, the association between CRP/albumin ratio upon admission and intra-hospital mortality is still unknown among the patients with ICH admitted to neurosurgical ICUs. Early identification of ICH patients with a high risk for intra-hospital mortality could be useful to estimate the patient prognosis and determine the future directions for ICU treatments. With this background in mind, the current study was conducted to investigate the impact of CRP/albumin ratio, as an early serum biomarker, on intra-hospital mortality among neurosurgical ICU-admitted patients with spontaneous ICH.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

This retrospective study was conducted on all spontaneous ICH patients who were admitted to the ICU, of the Neurosurgical Department of the University Hospital Gießen, between February 2008 and December 2017 and treated for at least 24 h. The diagnosis of ICH was established by computed tomography (CT). The exclusion criteria were: 1) diagnosis of ICH due to trauma ($n = 128$), vascular malformation ($n = 133$), or neoplasia ($n = 93$), 2) present of acute and/or chronic liver failure ($n = 26$), and 3) age of < 18 years. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Justus-Liebig-University, Gießen, Germany (No. 95/17, February 19, 2019).

2.2. Data Collection

The baseline data, including comorbidities, premedication, treatment regimen, cardiopulmonary parameters (CP) within the first 24 h, serum biomarkers, radiological data, and intra-hospital outcome at discharge and mortality, duration of hospital stay, body mass index, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, and GCS score upon admission were extracted from the electronic medical records of the patients [24,25].

Comorbidities were analyzed regarding the presence of chronic arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary diseases, cardiac arrhythmia, coronary artery diseases, heart failure, history of cardiac/cardiosurgical intervention, chronic renal insufficiency, diabetes mellitus, cancer, and history of ischemic stroke or ICH. In addition, evaluation of premedication included absence of premedication, antihypertensive, anti-obstructive, antidiabetic, and antiplatelet agents, as well as new oral anticoagulants, vitamin K antagonists.

2.3. Treatment Regimen and Intensive Care Unit Treatment

After the initial examination in the emergency room and confirmation of ICH diagnosis, all patients were treated either immediately or after emergency surgery at the neurosurgical ICU for at least 24 h. Cardiopulmonary monitoring was routinely performed with an invasive blood pressure measurement catheter (Combitrans Monitoring Set arteriell; B. Braun, Melsungen, Germany), a pulse oximeter (Nellcor adult SpO₂ sensor; Covidien LLC, Mansfield, MA, USA), and a 3-lead electrocardiogram (B. Braun, Melsungen, Germany). Furthermore, systolic arterial blood pressure was kept between 120 and 140 mmHg during the first 14 days. The target of arterial oxygen partial pressure was

maintained at ≥ 100 mmHg. In addition, blood gas analysis (ABL800 FLEX; Radiometer, Copenhagen Denmark, and Krefeld, Germany) was performed based on a four-hour interval by taking arterial blood samples. Additionally, all patients received central venous catheters (Arrow International, Inc., Reading, PA, USA) for the administration of intravenous drugs. In case of respiratory insufficiency or a GCS score of less than 9, endotracheal intubation and mechanical ventilation were begun with a pressure-controlled mode (Servo-I; Maquet, Rastatt, Germany). Continuous analgosedation was performed using midazolam (5–40 mg/h) or propofol (200–500 mg/h), along with sufentanil (35–100 μ g/h). Furthermore, all ICH patients who were admitted to our neurosurgical department and were on anticoagulation and/or antiplatelets received reversal agents (prothrombin agents) and/or platelet transfusion, regardless if a surgical or medical treatment was carried out. Specific factor antidotes for new oral anticoagulants were not used during the study period. The indication for medical or additional surgical treatment was made by the neurosurgeon consultant in accordance with clinical (e.g., level of consciousness or presence of neurological deficit) and/or radiological (e.g., growth of ICH or midline shift) conditions of the patients. The medical treatments included all modalities of conservative ICU treatments. Additional surgical treatments consisted of the following: the insertion of an external ventricular drain, the evacuation of ICH, decompressive craniectomy or decompressive craniectomy with evacuation of ICH. The medical records of all patients were analyzed in terms of the performed treatment regimen.

2.4. Cardiopulmonary Parameters

The CP included median systolic blood pressure, heart rate, positive end-expiratory pressure level, arterial oxygen partial pressure, intubation status and body temperature upon admission as well as average norepinephrine application rate (NAR) and average inspiratory oxygen fraction (FiO₂) during the first 24 h of the ICU treatment. These data were recorded continuously within five-minute intervals and stored in the digital ICU data recording system.

2.5. Serum Biomarkers

Blood samples were drawn immediately after the patients' admission to the emergency department. The serum biomarkers evaluated upon admission included white blood cell count in giga/L (XE 5000 Hematology Analyzer; flow cytometric, Sysmex, Germany), hemoglobin value in g/dl (XE 5000 Hematology Analyzer; photometric, Sysmex, Germany), hematocrit value in % (XE 5000 Hematology Analyzer; cumulative pulse height summation, Sysmex, Germany), cholinesterase in U/L (ADVIA Chemistry XPT[®] CHE Assay, Siemens, Germany), blood glucose level in mg/dl (ADVIA Chemistry XPT[®] GLUH_c Assay, Siemens, Germany), serum lactate level in mmol/L (ADVIA Chemistry XPT[®] LAC Assay, Siemens, Germany), troponin I in μ g/dl (ADVIA Centaur XPT[®], TNI-Ultra Assay, Siemens, Germany), cortisol value in μ g/dl (ADVIA Centaur XPT[®], Cortisol Assay, Siemens, Germany), CRP in mg/L (ADVIA Chemistry XPT[®] wrCRP Assay, Siemens, Germany), and albumin level in g/L (ADVIA Chemistry XPT[®] ALB_c Assay, Siemens, Germany). Moreover, the CRP/albumin ratio was calculated by the division of the CRP value to the albumin value obtained at the time of patient admission.

2.6. Radiological Data

The initial CT scan was analyzed regarding the localization (deep and lobar supratentorial vs. infratentorial) and the volume of the ICH. The formula $A * B * C/2$ was used to calculate the ICH volume. Furthermore, the presence of hydrocephalus (Evans' Index > 0.3) and IVH (Graeb score > 1) was evaluated and analyzed [26,27]. All CT scans were analyzed by three independent individuals (i.e., M.S., K.H., and M.B.), without significant difference, in regard to ICH volume and presence of hydrocephalus and IVH, between the individuals.

2.7. Intra-Hospital Outcome and Mortality

Evaluation of intra-hospital outcome and mortality was performed using the Modified Rankin Scale (mRS) at discharge [28].

2.8. Statistical Analysis

The data were expressed as mean \pm SD and median/interquartile range (IQR) for the normally and non-normally distributed parameters, respectively. The total study population was classified into survivors and non-survivors in terms of intra-hospital outcome. The Chi-square test and Student's t-test were utilized to identify univariate differences between the two groups. The univariate analysis was performed in Prism software (Version 5; GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

After performing univariate analysis, all parameters that obtained the level of significance were further investigated using a multivariate binary logistic analysis with a forward stepwise method. The variables were removed based on the likelihood ratio and a Cox regression hazard model in relation to intra-hospital mortality. Afterward, the data were analyzed in SPSS software (Version 15.0; SPSS Inc., Chicago, USA), and cut-off value were calculated for the CRP/albumin ratio concerning the increased intra-hospital mortality. The Youden's index and area under the curve were calculated in a receiver operating curve (ROC) analysis using R statistical software (Version 3.4.1, RCore Team 2017, Dormagen, Germany).

3. Results

3.1. Main Characteristics

This study included 379 patients (Figure 1) with a mean age of 68.2 ± 13.3 years (age range: 18–93 years), out of whom 209 cases were male. A median GCS score of 8 (IQR: 3–12) and APACHE II score of 14 (IQR: 11–19) were recorded upon admission.

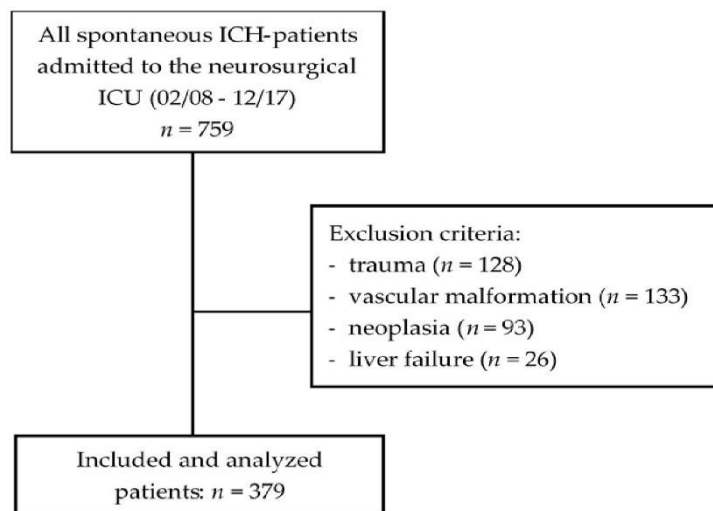


Figure 1. Flowchart for inclusion and exclusion criteria.

The most common comorbidity was chronic arterial hypertension (60.4%), followed by cardiac arrhythmia (19.3%). Moreover, antihypertensive drugs (46.4%) and vitamin K antagonists (20.1%) were the most frequent premedication. However, 46.2% of the patients had no history of premedication.

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

A total of 226 (59.6%) patients were intubated and mechanically ventilated within the first 24 h. In addition, mean NAR ($0.03 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) and FiO_2 (34.8 ± 13.4) values were required to achieve the cardiopulmonary targets within the first 24 h of the ICU treatment. The mean CRP and albumin values upon admission were $22.1 \pm 38.9 \text{ mg}/\text{L}$ and $38.1 \pm 5.6 \text{ g}/\text{L}$, respectively, the mean CRP/albumin ratio was 0.63 ± 1.1 .

163 (43%) patients were treated conservatively and 216 (57%) patients required additional surgical treatment. The most common surgical procedure was the insertion of EVD (38.4%). The mean ICH volume was $51.8 \pm 42.3 \text{ cm}^3$ (range: $1.0\text{--}223.4 \text{ cm}^3$), and deep supratentorial was the most frequent localization of ICH. Furthermore, the presence of hydrocephalus was confirmed in 42.7% of the patients, and 71% of them suffered from IVH. Table 1 summarizes the main characteristics of all patients.

Table 1. Main characteristics of the study population ($n = 379$).

Parameter	Results
Baseline Data	
Age, Years, Mean (\pm SD) *	68.2 (13.3)
Women, n (%) *	170 (44.9)
Men, n (%) *	209 (55.1)
Body-Mass-Index, kg/m^2 , Median (IQR) *	26.2 (24.2–29.3)
Glasgow Coma Scale Score, Median (IQR) *	8 (3–12)
APACHE II Score, Median (IQR) *	14 (11–19)
Hospital Stay, Median (IQR) ***	16 (4–27)
Comorbidities	
Chronic Arterial Hypertension, n (%) *	229 (60.4)
Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, n (%) *	16 (4.2)
Cardiac Arrhythmia, n (%) *	73 (19.3)
Coronary Artery Disease, n (%) *	48 (12.7)
Heart Failure, n (%) *	23 (6.1)
History of Cardiac/Cardiosurgical Intervention, n (%) *	42 (11.1)
Chronic Renal Insufficiency, n (%) *	22 (5.8)
Diabetes Mellitus, n (%) *	61 (16.1)
History of Ischemic Stroke, n (%) *	52 (13.7)
History of ICH, n (%) *	17 (4.5)
Cancer, n (%) *	30 (7.9)
Premedication	
Absence of Premedication, n (%) *	175 (46.2)
Antihypertensive Drugs, n (%) *	176 (46.4)
Antiblastic Drugs, n (%) *	5 (1.3)
Antidiabetic Drugs, n (%) *	39 (10.3)
Antiplatelet Agents, n (%) *	53 (14.0)
New Oral Anticoagulants, n (%) *	13 (3.4)
Vitamin K Antagonist, n (%) *	76 (20.1)
Cardiopulmonary parameters	
Norepinephrine Application Rate, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Mean (\pm SD) **	0.03 (0.04)
Systolic Blood Pressure, mmHg, Median (IQR) **	138 (129–146)
Heart Rate, Beats per Minute, Median (IQR) **	75 (64–87)
Inspiratory Oxygen Fraction, Mean (\pm SD) **	0.35 (0.13)
Intubated Patients, n (%) *	226 (59.6)
PEEP Level, Median (IQR) **	7 (6–9)
Arterial Oxygen Partial Pressure (mmHg), Median (IQR) **	109 (98–123)
Body Temperature, Centigrade, Median (IQR) *	36.3 (35.5–36.9)
Biomarkers	
White Blood Cells, giga/L , Mean (\pm SD) *	11 (4.6)
Hemoglobin, g/dL , Mean (\pm SD) *	13.1 (2.1)
Hematocrit, %, Mean (\pm SD) *	38.5 (5.6)
Cholinesterase, U/L , Mean (\pm SD) *	7805 (2264)
Blood Glucose, mg/dL , Mean (\pm SD) *	163.6 (59.2)
Serum Lactate, mmol/L , Mean (\pm SD) *	1.7 (1.5)
Troponin I, $\mu\text{g}/\text{dL}$, Mean (\pm SD) *	0.3 (2.6)
Cortisol, $\mu\text{g}/\text{dL}$, Mean (\pm SD) *	27.2 (18.9)
C-Reactive Protein, mg/L , Mean (\pm SD) *	22.1 (38.9)
Albumin, g/L , Mean (\pm SD) *	38.1 (5.6)
C-Reactive Protein/Albumin Ratio, Mean (\pm SD) *	0.63 (1.1)

Table 1. Cont.

Parameter	Results
Treatment	
Medical Treatment, <i>n</i> (%) ***	163 (43.0)
Additional Surgical Treatment, <i>n</i> (%) ***	216 (57.0)
Insertion EVD, <i>n</i> (%) ***	83 (38.4)
Evacuation ICH, <i>n</i> (%) ***	65 (30.1)
Decompressive Craniectomy, <i>n</i> (%) ***	19 (8.8)
Decompressive Craniectomy and Evacuation ICH, <i>n</i> (%) ***	49 (22.7)
Radiological Data	
Localization	
Supratentorial, Lobar, <i>n</i> (%) *	129 (34.0)
Supratentorial, Deep, <i>n</i> (%) *	194 (51.2)
Infratentorial, <i>n</i> (%) *	56 (14.8)
ICH Volume, cm ³ , Mean (± SD)	51.8 (42.3)
IVH, <i>n</i> (%) *	269 (71.0)
Hydrocephalus, <i>n</i> (%) *	162 (42.7)
Outcome	
mRS Score, Median (IQR) ****	5 (4–6)
mRS 0, <i>n</i> (%) ****	0 (0)
mRS 1, <i>n</i> (%) ****	21 (5.5)
mRS 2, <i>n</i> (%) ****	27 (7.1)
mRS 3, <i>n</i> (%) ****	26 (6.9)
mRS 4, <i>n</i> (%) ****	77 (20.3)
mRS 5, <i>n</i> (%) ****	110 (29.0)
mRS 6, <i>n</i> (%) ****	118 (31.1)

SD: standard deviation, IQR: interquartile range, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, PEEP: positive end-expiratory pressure, EVD: external ventricular drain, ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: intraventricular hemorrhage, mRS: modified Rankin Scale. * upon admission, ** within the first 24 hours, *** during inpatient treatment, **** at discharge.

3.2. Intra-Hospital Mortality and Outcome

The median mRS at discharge was 5 (range: 4–6) and 31.1% died within inpatient treatment. A median GCS score of 4 (IQR: 3–7) and APACHE II score of 20 (IQR: 18–22.3) was found in the cohort of non-survivors, which differ significantly from the cohort of survivor with a GCS of 10 (IQR: 6–13; $p < 0.0001$) and an APACHE II score of 13 (IQR: 10–15; $p < 0.0001$). Furthermore, intra-hospital mortality was significantly associated with advanced age ($p < 0.0001$), preexisting heart failure ($p = 0.0003$), absence of known chronic arterial hypertension ($p = 0.01$), absence of premedication ($p < 0.0001$), and consumption of antihypertensive medication ($p = 0.0004$). The non-survivor group required significant more NAR ($0.03 \pm 0.02 \mu\text{g/kg/min}$) and FiO_2 (0.37 ± 0.12) in comparison to the cohort of survivors, with an mean NAR of $0.02 \pm 0.04 \mu\text{g/kg/min}$ ($p = 0.01$) and FiO_2 of 0.34 ± 0.14 ($p = 0.004$), within the first 24 h of the ICU treatment to accomplish the cardiopulmonary targets. In addition, intra-hospital mortality significantly correlated with a higher rate of intubation ($p < 0.0001$), lower body temperature ($p < 0.0001$), lower cholinesterase level ($p = 0.0003$), lower albumin level ($p = 0.0002$), higher blood glucose level ($p = 0.003$), higher CRP level ($p = 0.02$), higher CRP/albumin ratio ($p = 0.01$), infratentorial localization of ICH ($p = 0.01$), presence of IVH ($p = 0.0002$), and hydrocephalus ($p = 0.001$; Table 2). Furthermore, the cohort of non-survivors had a significant larger mean ICH volume ($72.9 \pm 49.9 \text{ cm}^3$) compared to the cohort of survivors ($42.3 \pm 34.5 \text{ cm}^3$; $p < 0.0001$).

According to the results of the multivariate binary logistic analysis, the independent predictors of intra-hospital mortality upon admission were advanced age (odds ratio (OR) = 1.06, 95% confidence interval (CI) = 1.031–1.096, $p < 0.0001$), lower GCS score (OR = 0.83, 95% CI = 0.752–0.918, $p < 0.0001$), higher APACHE II score (OR = 1.33, CI = 1.223–1.454, $p < 0.0001$), preexisting heart failure ($p = 0.019$, OR = 4.05, CI = 1.254–13.06), absence of premedication (OR = 2.34, 95% CI = 1.034–5.29, $p = 0.041$), larger volume of intracerebral hematoma (OR = 1.016, 95% CI = 1.008–1.025, $p < 0.0001$), and higher CRP/albumin ratio (OR = 1.66, 95% CI = 1.193–2.317, $p = 0.003$). Furthermore, ROC analysis indicated a significant association between intra-hospital mortality and a CRP/albumin ratio cut-off value of > 1.22 (Youden's Index 0.19, sensitivity: 28.8, specificity: 89.9, $p = 0.007$) upon admission. Table 3 presents the results of the multivariate Cox regression hazard analysis. As the results indicated, an increase of 1

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

in the CRP/albumin ratio was associated with a 15.3% increase in the risk of intra-hospital mortality (hazard ratio (HR) = 1.153, 95% CI = 1.005–1.322, $p = 0.42$). Furthermore, the risk of intra-hospital mortality increased with higher CRP/albumin ratio, as shown in Figure 2.

Table 2. Univariate predictors of intra-hospital mortality.

Parameter	Survivor (<i>n</i> = 261)	Non-Survivor (<i>n</i> = 118)	<i>p</i> -Value
Baseline Data			
Age, Years, Mean (± SD) *	66.4 (13.5)	72.4 (11.8)	<0.0001
Women, <i>n</i> (%) *	125 (47.9)	45 (38.1)	0.07
Men, <i>n</i> (%) *	136 (52.1)	73 (61.9)	0.14
Body-Mass-Index in kg/m ² , Median (IQR) *	26.8 (24.2–29.4)	25.6 (23.9–27.8)	<0.0001
Glasgow Coma Scale Score, Median (IQR) *	10 (6–13)	4 (3–7)	<0.0001
APACHE II Score, Median (IQR) *	13 (10–15)	20 (18–22.3)	<0.0001
Hospital Stay, Median (IQR) ***	21 (13–32)	3 (1–8)	<0.0001
Comorbidities			
Chronic Arterial Hypertension, <i>n</i> (%) *	169 (64.8)	60 (50.8)	0.01
Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, <i>n</i> (%) *	10 (3.8)	6 (5.1)	0.57
Cardiac Arrhythmia, <i>n</i> (%) *	46 (17.6)	27 (22.9)	0.23
Coronary Artery Disease, <i>n</i> (%) *	30 (11.5)	18 (15.3)	0.31
Heart Failure, <i>n</i> (%) *	11 (4.2)	12 (10.2)	0.0003
History of Cardiac/Cardiosurgical Intervention, <i>n</i> (%) *	25 (9.6)	17 (14.4)	0.17
Chronic Renal Insufficiency, <i>n</i> (%) *	13 (6.1)	9 (7.6)	0.31
Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%) *	43 (16.5)	18 (15.3)	0.76
History of Ischemic Stroke, <i>n</i> (%) *	39 (14.9)	13 (11)	0.06
History of ICH, <i>n</i> (%) *	9 (3.5)	8 (6.8)	0.15
History of Cancer, <i>n</i> (%) *	19 (7.3)	11 (9.3)	0.5
Premedication			
Absence of Premedication, <i>n</i> (%) *	101 (38.7)	74 (62.7)	<0.0001
Antihypertensive Drugs, <i>n</i> (%) *	137 (52.5)	39 (33.1)	0.0004
Antibiotic Drugs, <i>n</i> (%) *	2 (0.8)	3 (2.5)	0.16
Antidiabetic Drugs, <i>n</i> (%) *	25 (9.6)	14 (11.9)	0.5
Antiplatelet Agents, <i>n</i> (%) *	36 (13.8)	17 (14.4)	0.87
New Oral Anticoagulants, <i>n</i> (%) *	6 (2.3)	7 (5.9)	0.07
Vitamin K Antagonist, <i>n</i> (%) *	52 (19.9)	24 (20.3)	0.93
Cardiopulmonary Parameter			
Norepinephrine Application Rate, µg/kg/min, Mean (± SD) **	0.02 (0.04)	0.03 (0.02)	0.01
Systolic Blood Pressure, Median (IQR) **	139 (131–146)	136 (126–146)	0.13
Heart Rate, Beats per Minute, Median (IQR) **	75 (66–88.5)	74 (60.8–85)	0.07
Inspiratory Oxygen Fraction, Mean (± SD) **	0.34 (0.14)	0.37 (0.12)	0.004
Intubated Patients, <i>n</i> (%) *	138 (52.9)	88 (74.6)	<0.0001
PEEP Level, Median (IQR) **	7 (6–9)	8 (6–10)	0.7
Arterial Oxygen Partial Pressure (mmHg), Median (IQR) **	108 (98–123)	109 (99–125)	0.31
Body Temperature, Centigrade, Median (IQR) *	36.4 (35.8–37)	35.9 (35.1–36.5)	<0.0001
Biomarkers			
White Blood Cells, giga/L, Mean (± SD) *	10.7 (4.2)	11.7 (5.2)	0.26
Hemoglobin, g/dL, Mean (± SD) *	13.2 (2)	12.9 (2.2)	0.18
Hematocrit, %, Mean (± SD) *	38.8 (5.4)	38 (6.2)	0.24
Cholinesterase, U/L, Mean (± SD) *	8104 (2223)	7143 (2222)	0.0003
Blood Glucose, mg/dL, Mean (± SD) *	157.9 (54.8)	176.3 (66.6)	0.003
Serum Lactate, mmol/L, Mean (± SD) *	1.6 (1.3)	2 (1.7)	0.13
Troponin I, µg/dL, Mean (± SD) *	0.1 (0.5)	0.6 (4.1)	0.48
Cortisol, µg/dL, Mean (± SD) *	26.7 (19)	28.5 (18.8)	0.41
C-Reactive Protein, mg/L, Mean (± SD) *	18 (34.5)	31.4 (46.2)	0.02
Albumin, g/L, Mean (± SD) *	38.9 (5)	36.2 (6.3)	0.0002
C-Reactive Protein/Albumin Ratio, Mean (± SD) *	0.4 (0.9)	0.9 (1.5)	0.01
Treatment			
Medical Treatment, <i>n</i> (%) ***	106 (40.6)	57 (48.3)	0.16
Additional Surgical Treatment, <i>n</i> (%) ***	155 (59.4)	61 (51.7)	0.43
Insertion EVD, <i>n</i> (%) ***	57 (36.8)	26 (22.6)	0.66
Evacuation ICH, <i>n</i> (%) ***	48 (31)	17 (27.9)	0.74
Decompressive Craniectomy, <i>n</i> (%) ***	13 (8.4)	6 (9.8)	0.74
Decompressive Craniectomy and Evacuation ICH, <i>n</i> (%) ***	37 (23.9)	12 (19.7)	0.51

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

Table 2. Cont.

Parameter	Survivor (n = 261)	Non-Survivor (n = 118)	p-Value
Computed Tomography Scan			
ICH Volume, cm ³ , Mean (± SD) *	42.3 (34.5)	72.9 (49.9)	<0.0001
Localization of ICH			
Supratentorial, Lobar, n (%) *	84 (32.2)	45 (38.1)	0.26
Supratentorial, Deep, n (%) *	130 (49.8)	64 (51.7)	0.43
Infratentorial, n (%) *	47 (18)	9 (7.6)	0.01
IVH, n (%) *	170 (65.1)	99 (83.9)	0.0002
Hydrocephalus, n (%) *	96 (36.8)	66 (55.9)	0.001

SD: standard deviation, IQR: interquartile range, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, PEEP: positive end-expiratory pressure, EVD: external ventricular drain, ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: intraventricular hemorrhage. * upon admission, ** within the first 24 hours, *** during inpatient treatment.

Table 3. Cox Regression Hazard Model in relation to intrahospital mortality.

Parameter	Survivor (n = 261)	Non-Survivor (n = 118)	Hazard Ratio	95% CI	p-Value
Age, years, Mean (± SD) *	66.4 (13.5)	72.4 (11.8)	1.035	1.014–1.055	0.01
Glasgow Coma Scale Score, Median (IQR) *	10 (6–13)	4 (3–7)	0.827	0.767–0.892	<0.0001
APACHE II Score, Median (IQR) *	13 (10–15)	20 (18–22.3)	1.182	1.130–1.236	<0.0001
Heart Failure, n (%) *	11 (4.2)	12 (10.2)	1.558	0.791–3.07	0.2
Absence of Premedication, n (%) *	101 (38.7)	74 (62.7)	1.612	1.000–2.601	0.05
Antihypertensive Drugs, n (%) *	137 (52.5)	39 (33.1)	1.031	0.664–1.601	0.89
Norepinephrine Application Rate, µg/kg/min, Mean (± SD) **	0.02 (0.04)	0.03 (0.02)	1.033	0.975–1.094	0.27
Inspiratory Oxygen Fraction, Mean (± SD) **	0.34 (0.14)	0.37 (0.12)	0.972	0.954–0.991	0.004
Body Temperature, Centigrade, Median (IQR) *	36.4 (35.8–37)	35.9 (35.1–36.5)	1.013	0.875–1.172	0.87
Blood Glucose, mg/dl, mean (± SD) *	157.9 (54.8)	176.3 (66.6)	1.004	1.001–1.007	0.14
C-Reactive Protein/Albumin Ratio, Mean (± SD) *	0.4 (0.9)	0.9 (1.5)	1.153	1.005–1.322	0.42
ICH Volume, cm ³ , Mean (± 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

95% CI: 95% confidence interval, SD: standard deviation, IQR: interquartile range, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: intraventricular hemorrhage. * upon admission, ** within the first 24 hours.

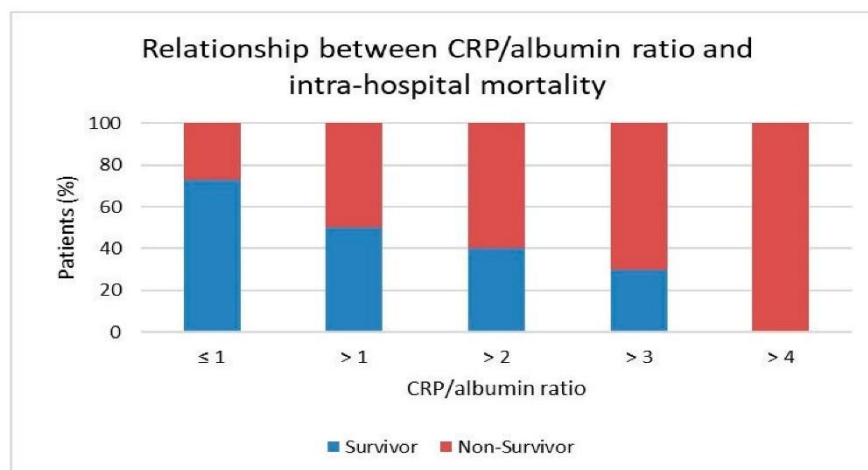


Figure 2. Relationship between C-reactive protein (CRP)/albumin ratio and intra-hospital mortality.

4. Discussion

4.1. Summary of Findings

This retrospective study was conducted on 379 patients to assess the impact of CRP/albumin ratio on intra-hospital mortality among neurosurgical ICU patients with ICH. Similar to previous studies, the independent predictors of intra-hospital mortality in ICH patients were found to be advanced age, lower GCS score, higher APACHE II score, and larger volume of intracerebral hematoma after admission [6–8,11,12,20]. However, in the current study, a higher CRP/albumin ratio upon admission was identified as a new independent and additional predictor of intra-hospital mortality among the patients. The impact of CRP/albumin ratio on intra-hospital mortality has been frequently investigated in patients admitted to general ICUs but not in patients with ICH admitted to neurosurgical ICUs [18–20,29]. According to our results, a CRP/albumin ratio greater than 1.22 upon admission was significantly associated with intra-hospital mortality. Furthermore, an increase of 1 in the CRP/albumin ratio was associated with a 15.3% increase in the risk of intra-hospital mortality among the patients. Therefore, the value of CRP/albumin ratio could be helpful to estimate the prognosis and to determine the direction of further interventions in patients with ICH.

4.2. Intra-Hospital Mortality

In the current study, the overall intra-hospital mortality rate was 31.1%, which is consistent with the results obtained in the previous studies [6–8,11,12]. As in other studies, the intra-hospital mortality was significantly associated with advanced age, a lower initial GCS score, chronic arterial hypertension, preexisting heart failure, antihypertensive medication, a lower cholinesterase level, a higher blood glucose level, a larger ICH volume, a lower body temperature, a higher rate of intubated patients, infratentorial localization of ICH, and presence of IVH and hydrocephalus upon admission [1–6,9–11,13,15–17,21]. Moreover, patients with absence of premedication had increased intra-hospital mortality. This could be caused by unknown comorbidities due to no consulting of health care professionals, especially in patients with a less socioeconomic status as well as medical noncompliance or denial of risk factors, e.g., arterial hypertension, cardiac arrhythmia or diabetes mellitus, which could lead to absence of premedication. According to the results of the univariate regression analysis, higher values of NAR and FiO₂ within the first 24 h of the ICU treatment were significantly associated with intra-hospital mortality. However, the results of the multivariate regression analysis showed no such correlation. Nevertheless, this emphasizes the importance of cardiopulmonary monitoring and ICU treatment within the first 24 h after admission to improve clinical outcomes following the incidence of ICH.

4.3. C-Reactive Protein/Albumin Ratio

CRP is an easily available positive acute-phase protein, which increases as a result of infection, ischemia, and/or trauma [20,21,30]. Therefore, CRP has been used as a prognostic factor in patients with heart failure, ICH, ischemic stroke, and sepsis [17,21,31,32]. Di Napoli et al. shows that an initially CRP elevation is an independent predictor for a higher risk of death in ICH patients [13]. Moreover, several studies reported on the independent negative influence of elevated CRP value upon admission on mortality and outcome in ICH patients [33,34]. In contrast, albumin is a negative acute-phase protein, which has been extensively investigated in the prediction of inflammatory diseases [20,33]. Patients with cancer or infections present commonly increased CRP values, but not decrease albumin value. Hypoalbuminemia occurred mostly during severe infections. Artero et al. reported hypoalbuminemia to be the most important prognostic factor in regard to mortality for community-acquired bloodstream infections with severe sepsis and septic shock [35]. However, the prognostic value of CRP and albumin in patients with reduced liver synthesis (e.g., malnutrition, liver cirrhosis, cancer, advanced age, or chronic heart failure) is limited. Therefore, the CRP/albumin ratio was established to combine information about the relation of systemic inflammation, dystrophia, and nutritional status in a new

biomarker [20,21]. The CRP/albumin ratio has been already identified as a prognostic biomarker to assess outcomes in patients with sepsis, cancer, and chronic inflammatory diseases [18,21,30]. Moreover, several studies have extensively investigated the association between increased CRP/albumin ratio upon admission and mortality in patients admitted to the general ICUs [18,19,30].

In the present study, intra-hospital mortality correlated significantly with lower albumin value, as well as increased CRP and CRP/albumin values upon admission. This study revealed an increase in the CRP/albumin ratio upon admission as an independent predictor of intra-hospital mortality among ICH patients admitted to the neurosurgical ICU. The cut-off value of the CRP/albumin ratio was 1.22. An increase of 1 in the CRP/albumin ratio was associated with a 15.3% increase in the risk of intra-hospital mortality.

Several studies have already defined cut-off values concerning patient outcomes; however, these values are highly variable [18,19,21,29,30]. Ranzani et al. suggested a cut-off value of 8.7 for the CRP/albumin ratio as a predictor of 90-day mortality in septic patients admitted to the ICU [18]. In contrast, Bai et al. proposed a cut-off value of 0.58 predicting 30-day unfavorable outcomes in neurocritically ill patients [21]. This discrepancy can be attributed to variations in the study populations. Inpatient admission to the general ICUs is frequently justified due to an infection (e.g., pneumonia or sepsis), acute heart decompensation (e.g., heart attack or unstable coronary artery diseases), or surgery (e.g., oncological surgery). These patients have higher inflammatory markers upon admission and hence a higher CRP/albumin ratio, as compared to neurocritically ill patients, in which the loss of consciousness is the main indication for ICU treatment.

The ICH score by Hemphill et al. is currently the most important clinical grading scale for early risk stratification in ICH patients concerning 30-day mortality [36]. The results of the current study suggest that the CRP/albumin ratio could be an additional early parameter to optimize the ICH score. However, this should be investigated in a further prospective study, especially to evaluate the correlation of the CRP/albumin ratio and the results of the ICH score concerning mortality in ICH patients.

Nevertheless, our findings suggested that CRP/albumin ratio upon admission predicted intra-hospital mortality among the patients with ICH admitted to the neurosurgical ICUs. Therefore, CRP/albumin ratio can be considered a helpful early biomarker to not only early identification of patients with a high risk of intra-hospital mortality but also direct further interventions.

4.4. Limitations and Strengths of the Study

Although this study includes some strengths, it suffers from several limitations. Therefore, the findings should be interpreted with caution. First of all, because of the retrospective design of the study, we have no repeated measurements of CRP and albumin values and therefore CRP/albumin ratios. Secondary, our findings suggest that the CRP/albumin ratio is prognostic for intra-hospital mortality, however significantly lower ICH volumes, lower APACHE II scores and higher GCS scores were observed in the cohort of non-survivor compared to the survivor group. This limitation could be explained by the retrospective study design and should investigate in a further prospective study. Finally, the findings cannot be applied to all types of ICH due to the exclusion of patients with trauma, vascular malformations, or malignancy.

On the other hand, the key strength of the present study was the large study population with comprehensive demographic characteristics, as well as cardiopulmonary, radiological, and laboratory chemistry data records. Furthermore, to the authors' knowledge, this study was the first report evaluating the association of CRP/albumin ratio and intra-hospital mortality of patients with ICH admitted to a neurosurgical ICU.

5. Conclusions

The CRP/albumin ratio seems to be an independent predictor of intra-hospital mortality among patients with ICH admitted to a neurosurgical ICU. Our data show a significant association between

intra-hospital mortality and a CRP/albumin ratio greater than 1.22 upon admission. ICH patients with a CRP/albumin ratio ≤ 1.22 had a decreased risk of intra-hospital mortality. Therefore, this ratio could be one further important parameter of a score, with further well-known influencing parameters, to predict intra-hospital mortality.

Author Contributions: Conceptualization, M.B.; methodology, M.B.; software, M.B. and M.S.; validation, M.B. and M.S.; formal analysis, M.S.; investigation, K.H. and M.F.; resources, M.B.; data curation, K.F. and M.F.; writing—original draft preparation, M.B.; writing—review and editing, M.B., E.U., M.S.; visualization, M.B.; supervision, E.U.; project administration, M.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Davis, S.M.; Broderick, J.; Hennerici, M.; Brun, N.C.; Diringer, M.N.; Mayer, S.A.; Begtrup, K.; Steiner, T. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* **2006**, *66*, 1175–1181. [[CrossRef](#)]
2. Tuhim, S.; Horowitz, D.R.; Sacher, M.; Godbold, J.H. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit. Care Med.* **1999**, *27*, 617–621. [[CrossRef](#)]
3. Juvela, S. Risk factors for impaired outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Arch. Neurol.* **1995**, *52*, 1193–1200. [[CrossRef](#)]
4. Foerch, C.; Curdt, I.; Yan, B.; Dvorak, F.; Hermans, M.; Berkefeld, J.; Raabe, A.; Neumann-Haefelin, T.; Steinmetz, H.; Sitzer, M. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2006**, *77*, 181–184. [[CrossRef](#)]
5. Gerner, S.T.; Auerbeck, K.; Sprügel, M.I.; Sembill, J.A.; Madžar, D.; Göllitz, P.; Hoelzer, P.; Kuramatsu, J.B.; Schwab, S.; Huttner, H.B. Peak Troponin I Levels Are Associated with Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* **2018**, *46*, 72–81. [[CrossRef](#)]
6. Stein, M.; Luecke, M.; Preuss, M.; Boeker, D.K.; Joedicke, A.; Oertel, M.F. Spontaneous intracerebral hemorrhage with ventricular extension and the grading of obstructive hydrocephalus: The prediction of outcome of a special life-threatening entity. *Neurosurgery* **2010**, *67*, 1243–1251. [[CrossRef](#)]
7. Ahn, C.S.; Lee, S.K.; Kim, H.S.; Kong, M.H.; Song, K.Y.; Kang, D.S. Surgical outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage in less than stuporous mental status. *J. Korean Neurosurg. Soc.* **2004**, *35*, 290–296.
8. Martí-Fàbregas, J.; Belvis, R.; Guardia, E.; Cocho, D.; Muñoz, J.; Marruecos, L.; Martí-Vilalta, J.L. Prognostic value of Pulsatility index in acute intra-cerebral hemorrhage. *Neurology* **2003**, *61*, 1051–1056. [[CrossRef](#)]
9. Garrett, M.C.; Komotar, R.J.; Starke, R.M.; Doshi, D.; Otten, M.L.; Connolly, E.S. Elevated troponin levels are predictive of mortality in surgical intracerebral hemorrhage patients. *Neurocrit. Care* **2010**, *12*, 199–203. [[CrossRef](#)]
10. Hays, A.; Diringer, M.N. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage. *Neurology* **2006**, *66*, 1330–1334. [[CrossRef](#)]
11. Hjalmarsson, C.; Bergfeldt, L.; Bokemark, L.; Manhem, K.; Andersson, B. Electrocardiographic abnormalities and elevated cTNT at admission for intracerebral hemorrhage: Predictors for survival? *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2013**, *18*, 441–449. [[CrossRef](#)]
12. Caplan, L.R. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* **1992**, *339*, 656–658. [[CrossRef](#)]
13. Di Napoli, M.; Godoy, D.A.; Campi, V.; del Valle, M.; Piñero, G.; Mirofsky, M.; Popa-Wagner, A.; Masotti, L.; Papa, F.; Rabinstein, A.A. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. *Stroke J. Cereb. Circ.* **2011**, *42*, 1230–1236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Yang, X.; Ren, W.; Zu, H.; Dong, Q. Evaluate the serum cortisol in patients with intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2014**, *123*, 127–130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Agnihotri, S.; Czap, A.; Staff, I.; Fortunato, G.; McCullough, L.D. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J. Neuroinflamm.* **2011**, *8*, 160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Zheng, J.; Yu, Z.; Ma, L.; Guo, R.; Lin, S.; You, C.; Li, H. Association Between Blood Glucose and Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* **2018**, *114*, 756–765. [[CrossRef](#)]
17. Diedler, J.; Sykora, M.; Hahn, P.; Rupp, A.; Rocco, A.; Herweh, C.; Steiner, T. C-reactive-protein levels associated with infection predict short- and long-term outcome after supratentorial intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* **2009**, *27*, 272–279. [[CrossRef](#)]
18. Ranzani, O.T.; Zampieri, F.G.; Forte, D.N.; Azevedo, L.C.; Park, M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e59321. [[CrossRef](#)]
19. Kim, M.H.; Ahn, J.Y.; Song, J.E.; Choi, H.; Ann, H.W.; Kim, J.K.; Kim, J.H.; Jeon, Y.D.; Kim, S.B.; Jeong, S.J.; et al. 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* **2015**, *10*, e0132109. [[CrossRef](#)]
20. Park, J.E.; Chung, K.S.; Song, J.H.; Kim, S.Y.; Kim, E.Y.; Jung, J.Y.; Kang, Y.A.; Park, M.S.; Kim, Y.S.; Chang, J.; et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J. Clin. Med.* **2018**, *7*, 333. [[CrossRef](#)]
21. Bai, M.; Wu, Y.; Ji, Z.; Wang, S.; Lin, Z.; Pan, S.; Huang, K. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in neurocritically ill patients. *Minerva Anestesiol.* **2019**, *85*, 1299–1307. [[CrossRef](#)]
22. Lobo, S.M.; Lobo, F.R.; Bota, D.P.; Lopes-Ferreira, F.; Soliman, H.M.; Mélot, C.; Vincent, J.L. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* **2003**, *123*, 2043–2049. [[CrossRef](#)]
23. Vincent, J.L.; Dubois, M.J.; Navickis, R.J.; Wilkes, M.M. Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann. Surg.* **2003**, *237*, 319–334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Teasdale, G.; Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* **1974**, *2*, 81–84. [[CrossRef](#)]
25. Le Gall, J.R.; Lemeshow, S.; Saulnier, F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **1993**, *270*, 2957–2963. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Evans, W.A., Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch. Neurol. Psychiatry* **1942**, *47*, 931–937. [[CrossRef](#)]
27. Graeb, D.A.; Robertson, W.D.; Lapointe, J.S.; Nugent, R.A.; Harrison, P.B. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology* **1982**, *143*, 91–96. [[CrossRef](#)]
28. Van Swieten, J.C.; Koudstaal, P.J.; Visser, M.C.; Schouten, H.J.; van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* **1988**, *19*, 604–607. [[CrossRef](#)]
29. Oh, T.K.; Song, I.A.; Lee, J.H. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 14977. [[CrossRef](#)]
30. Oh, T.K.; Ji, E.; Na, H.S.; Min, B.; Jeon, Y.T.; Do, S.H.; Song, I.A.; Park, H.P.; Hwang, J.W. 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.* **2018**, *7*, 39. [[CrossRef](#)]
31. Ghabaee, M.; Zandieh, A.; Mohebbi, S.; Fakhri, M.; Sadeghian, H.; Divani, F.; Amirifard, H.; Mousavi-Mirkala, M.; Ghaffarpour, M. Predictive ability of C-reactive protein for early mortality after ischemic stroke: Comparison with NIHSS score. *Acta Neurol. Belg.* **2014**, *114*, 41–45. [[CrossRef](#)]
32. Villacorta, H.; Masetto, A.C.; Mesquita, E.T. C-reactive protein: An inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* **2007**, *88*, 585–589. [[CrossRef](#)]
33. Rajapathy, S.K.; Idris, Z.; Kandasamy, R.; Hieng, A.W.S.; Abdullah, J.M. Inflammatory Biomarkers and Their Value in Predicting Survival and Outcome among Patients with Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Malays. J. Med. Sci.* **2017**, *24*, 51–65. [[CrossRef](#)]
34. Löppönen, P.; Qian, C.; Tetri, S.; Juvela, S.; Huhtakangas, J.; Bode, M.K.; Hillbom, M. Predictive value of C-reactive protein for the outcome after primary intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg.* **2014**, *121*, 1374–1379. [[CrossRef](#)]

4. Eigene Publikationen zur vorliegenden Thematik

J. Clin. Med. **2020**, *9*, 1236

13 of 13

35. Artero, A.; Zaragoza, R.; Camarena, J.J.; Sancho, S.; González, R.; Nogueira, J.M. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care* **2010**, *25*, 276–281. [[CrossRef](#)]
36. Hemphill, J.C., 3rd; Bonovich, D.C.; Besmertis, L.; Manley, G.T.; Johnston, S.C. The ICH score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* **2001**, *32*, 891–897. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

5. Abkürzungsverzeichnis

CBF	Cerebral blood flow
CPP	Cerebral perfusion pressure
CRP	C-reaktives Protein
DCI	Delayed cerebral ischemia
EKG	Elektrokardiogramm
GCS	Glasgow Coma Scale
ICP	Intracranial pressure
INR	International Normalized Ratio
MAP	Mean arterial pressure
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
PiCCO	Pulse-Contour-Cardiac-Output
ROC	Receiver operating curve
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
STICH	Surgical Trial in IntraCerebral Hemorrhage
TNI	Troponin I
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

6. Referenzen

Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32:404-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehq456.

Agnihotri S, Czap A, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation*. 2011;8:160. doi: 10.1186/1742-2094-8-160.

Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med*. 2006;119:10-17. doi:10.1016/j.amjmed.2005.08.022.

Aksay E, Yanturali S, Kiyani S. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and inhospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *Am J Emerg Med*. 2007;25:138-43. doi: 10.1016/j.ajem.2006.06.005.

Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48:155-70. doi: 10.3109/10408363.2011.599831.

Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:391-9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3.

Annane D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 Jun 20;7:70. doi: 10.3389/fendo.2016.00070.

Bai M, Wu Y, Ji Z, Wang S, Lin Z, Pan S, Huang K. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in neurocritically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85:1299-1307. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13625-5.

Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, Drew BJ, Foster E, Smith W, Parmley WW, Zaroff JG. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112:3314-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239.

Banki N, Kopelnik A, Tung P, Lawton MT, Gress D, Drew B, Dae M, Foster E, Parmley W, Zaroff J. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular

6. Referenzen

systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2006 Jul;105(1):15-20. doi: 10.3171/jns.2006.105.1.15.

Behrouz R, Godoy DA, Topel CH, Birnbaum LA, Caron JL, Grandhi R, Johnson JN, Misra V, Seifi A, Urbansky K, Di Napoli M. Early Hypoalbuminemia is an Independent Predictor of Mortality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2016 Oct;25(2):230-6. doi: 10.1007/s12028-016-0259-5.

Bendel S, Koivisto T, Ruokonen E, Rinne J, Romppanen J, Vauhkonen I, Kiviniemi V, Uusaro A. Pituitary-adrenal function in patients with acute subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2008;12:R126. doi: 10.1186/cc7084.

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.* 2020d;9:1236. (A5)

Bender M, Naumann T, Uhl E, Stein M. Early Serum Biomarkers for Intensive Care Unit Treatment within the First 24 Hours in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2021;82:138-146. (A4)

Bender M, Richter E, Schwarm FP, Kolodziej MA, Uhl E, Reinges MHT, Stein M. Transcranial Doppler Sonography Defined Vasospasm, Ischemic Brain Lesions, and Delayed Ischemic Neurological Deficit in Younger and Elderly Patients after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2020e;138:e718-e24. doi: 10.1016/j.wneu.2020.03.051.

Bender M, Stein M, Uhl E, Reinges MHT. Troponin I as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients. *J Intensive Care Med.* 2020a;35:1368-1373. (A1)

Bender M, Stein M, Uhl E, Reinges MHT. Serum Cortisol as an Early Biomarker of Cardiopulmonary Parameters Within the First 24 Hours After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit Patients. *J Intensive Care Med.* 2020b;35:1173-1179. (A2)

Bender M, Stein M, Schoof B, Kolodziej MA, Uhl E, Schöller K. Troponin I as an early biomarker of cardiopulmonary parameters during the first 24 h of intensive care unit treatment in isolated traumatic brain injury patients. *Injury.* 2020c;51:1189-1195. (A3)

6. Referenzen

Bhoi S, Verma P, Vankar S, Galwankar S. High sensitivity troponins and conventional troponins at the bedside. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014 Jul;4(3):253-6. doi: 10.4103/2229-5151.141471.

Boulouis G, Morotti A, Goldstein JN, Charidimou A. Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:339-45. doi: 10.1136/jnnp-2016-315346.

Busl KM, Bleck TP. Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit Care Med.* 2015;43:1710-5. doi: 10.1097/CCM.0000000000001101.

Cai SS, Bonds BW, Hu PF, Stein DM. The role of cardiac troponin I in prognostication of patients with isolated severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80:477-83. doi: 10.1097/TA.0000000000000916.

Caplan LR. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 1992 Mar 14;339(8794):656-8. doi: 10.1016/0140-6736(92)90804-c.

Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017;80:6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.

Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:1223-33. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600280.

Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43:1711-37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839.

Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, Kossmann T, Ponsford J, Seppelt I, Reilly P, Wolfe R; DECRA Trial Investigators; Australian and New Zealand

6. Referenzen

Intensive Care Society Clinical Trials Group. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2011;364:1493-502. doi: 10.1056/NEJMoa1102077.

Cooper DKC, Novitzky D, Wicomb WN. The pathophysiological effects of brain death on potential donor organs, with particular reference to the heart. *Ann R Coll Surg Engl*. 1989;71:261–266.

Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res*. 1984;6:145-51. doi: 10.1080/01616412.1984.11739680.

Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G, Moore AN. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7:100-14. doi: 10.1016/j.nurt.2009.10.019.

Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringner MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-81. doi:10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99.

Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care*. 2012;16:212. doi:10.1186/cc11226.

Decavèle M, Gault N, Gauss T, Pease S, Moyer JD, Paugam-Burtz C, Foucrier A. Cardiac troponin I as an early prognosis biomarker after trauma: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2018;120:1158-64. doi: 10.1016/j.bja.2018.03.010.

de Almeida Thiengo D, Strogoff-de-Matos JP, Lugon JR, Graciano ML. Troponin I at admission in the intensive care unit predicts the need of dialysis in septic patients. *BMC Nephrol*. 2018;19:329. doi: 10.1186/s12882-018-1129-5.

de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, Turkel-Parrella D, Macdonald M, Macdonald RL, Montanera W, Marotta TR, Bharatha A, Effendi K, Schweizer TA. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care*. 2014;18:557. doi: 10.1186/s13054-014-0557-2.

Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie – DGU: S3-Leitlinie Polytrauma/ Schwerverletzten-Behandlung. AWMF-Register-Nr. 012/019 [Internet] 2016 [zitiert am 08.12.2020].

6. Referenzen

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019k_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2017-03.pdf.

Cho YM, Choi IS, Bian RX, Kim JH, Han JY, Lee SG. Serum albumin at admission for prediction of functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurol Sci.* 2008 Dec;29(6):445-9. doi: 10.1007/s10072-008-1024-0.

Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, del Valle M, Piñero G, Mirofsky M, Popa-Wagner A, Masotti L, Papa F, Rabinstein AA. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. *Stroke.* 2011;42:1230-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604983.

Diedler J, Sykora M, Hahn P, Rupp A, Rocco A, Herweh C, Steiner T. C-reactive-protein levels associated with infection predict short- and long-term outcome after supratentorial intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:272-9. doi: 10.1159/000199465.

Donnelly J, Czosnyka M, Adams H, Robba C, Steiner LA, Cardim D, Cabella B, Liu X, Ercole A, Hutchinson PJ, Menon DK, Aries MJH, Smielewski P. Pressure Reactivity-Based Optimal Cerebral Perfusion Pressure in a Traumatic Brain Injury Cohort. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:209-12. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1_43.

Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med.* 2011;17:439-47. doi: 10.1038/nm.2333.

Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke.* 2010;41:2505-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572313.

EI-Menyar A, Goyal A, Latifi R, Al-Thani H, Frishman W. Brain-Heart Interactions in Traumatic Brain Injury. *Cardiol Rev.* 2017;25:279-88. doi: 10.1097/CRD.000000000000167.

EI-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM, Al-Thani H. Serum cardiac troponins as prognostic markers in patients with traumatic and non-traumatic brain injuries: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019;37:133-42. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.002.

Feibel JH, Hardy PM, Campbell RG, Goldstein MN, Joynt RJ. Prognostic value of the stress response following stroke. *JAMA.* 1977 Sep 26;238(13):1374-6. doi: 10.1001/jama.1977.03280140052016

6. Referenzen

Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8:355-69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.

Firsching R, Huber M, Frowein RA. Cerebellar haemorrhage: management and prognosis. *Neurosurg Rev.* 1991;14:191-4. doi: 10.1007/BF00310656.

Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6:1-9. doi: 10.1227/00006123-198001000-00001.

Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery.* 1977;1:245-8. doi: 10.1227/00006123-197711000-00004.

Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol.* 2010;30:565-72. doi: 10.1055/s-0030-1268866.

Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M, Berkefeld J, Raabe A, Neumann-Haefelin T, Steinmetz H, Sitzer M. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:181-4. doi:10.1136/jnnp.2005.074823.

Frontera JA. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients: still searching for the sweet spot. *Neurocrit Care.* 2010;13:295-8. doi: 10.1007/s12028-010-9458-7.

Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery.* 2006;59:21-7; discussion 21-7. doi: 10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B.

Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zefoss CL. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016;24:6-46. doi: 10.1007/s12028-015-0222-x.

6. Referenzen

Gan ZS, Stein SC, Swanson R, Guan S, Garcia L, Mehta D, Smith DH. Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury: A Quantitative Assessment of Diagnostic and Prognostic Accuracy. *Front Neurol.* 2019;10:446. doi: 10.3389/fneur.2019.00446.

Garrett MC, Komotar RJ, Starke RM, Doshi D, Otten ML, Connolly ES. Elevated troponin levels are predictive of mortality in surgical intracerebral hemorrhage patients. *Neurocrit Care.* 2010;12:199-203. doi: 10.1007/s12028-009-9245-5.

Gerner ST, Auerbeck K, Sprügel MI, Sembill JA, Madžar D, Göllitz P, Hoelter P, Kuramatsu JB, Schwab S, Huttner HB. Peak Troponin I Levels Are Associated with Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2018;46:72-81. doi:10.1159/000492395.

Glushakova OY, Glushakov AV, Miller ER, Valadka AB, Hayes RL. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ.* 2016;2:28-47. doi: 10.4103/2394-8108.178546.

Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int.* 2017;8:11. doi: 10.4103/2152-7806.198738.

Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen XC, Juvela S, Morgenstern LB, Pantazis GC, Teernstra OP, Wang WZ, Zuccarello M, Mendelow AD. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2012;43:1496-504. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.640284.

Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet.* 2002 Jan 26;359(9303):341-5. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07500-1.

Gupte M, John S, Prabhakaran S, Lee VH. Troponin elevation in subarachnoid hemorrhage does not impact in-hospital mortality. *Neurocrit Care.* 2013;18:368-73. doi: 10.1007/s12028-012-9813-y.

Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation.* 2002;106:2871-2. doi: 10.1161/01.cir.0000044342.50593.63.

Hänggi D, Turowski B, Beseoglu K, Yong M, Steiger HJ. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1053-60. doi: 10.3174/ajnr.A1005.

6. Referenzen

Hanke AA, Rahe-Meyer N. Traumainduzierte Koagulopathie [Trauma-induced coagulopathy]. *Unfallchirurg*. 2014;117:95-8. German. doi: 10.1007/s00113-013-2488-9.

Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, Dawson J, Gandhi D, Ullman N, Mould WA, Mayo SW, Mendelow AD, Gregson B, Butcher K, Vespa P, Wright DW, Kase CS, Carhuapoma JR, Keyl PM, Diener-West M, Muschelli J, Betz JF, Thompson CB, Sugar EA, Yenokyan G, Janis S, John S, Harnof S, Lopez GA, Aldrich EF, Harrigan MR, Ansari S, Jallo J, Caron JL, LeDoux D, Adeoye O, Zuccarello M, Adams HP Jr, Rosenblum M, Thompson RE, Awad IA; CLEAR III Investigators. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial., *Lancet*. 2017;389:603-11. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32410-2.

Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, Mayo SW, Bistran-Hall AJ, Gandhi D, Mould WA, Ullman N, Ali H, Carhuapoma JR, Kase CS, Lees KR, Dawson J, Wilson A, Betz JF, Sugar EA, Hao Y, Avadhani R, Caron JL, Harrigan MR, Carlson AP, Bulters D, LeDoux D, Huang J, Cobb C, Gupta G, Kitagawa R, Chicoine MR, Patel H, Dodd R, Camarata PJ, Wolfe S, Stadnik A, Money PL, Mitchell P, Sarabia R, Harnof S, Barzo P, Unterberg A, Teitelbaum JS, Wang W, Anderson CS, Mendelow AD, Gregson B, Janis S, Vespa P, Ziai W, Zuccarello M, Awad IA; MISTIE III Investigators. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial., *Lancet*. 2019;393:1021-32. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30195-3.

Hays A, Diringner MN. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1330-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000210523.22944.9b.

Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891-7. doi: 10.1161/01.str.32.4.891.

Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069.

6. Referenzen

Hjalmarsson C, Bergfeldt L, Bokemark L, Manhem K, Andersson B. Electrocardiographic abnormalities and elevated cTNT at admission for intracerebral hemorrhage: predictors for survival? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013 Sep;18(5):441-9. doi: 10.1111/anec.12056.

Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28:14-20. doi: 10.3171/jns.1968.28.1.0014.

Hutchinson PJ, Koliaas AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, Anderson I, Bulters DO, Belli A, Eynon CA, Wadley J, Mendelow AD, Mitchell PM, Wilson MH, Critchley G, Sahuquillo J, Unterberg A, Servadei F, Teasdale GM, Pickard JD, Menon DK, Murray GD, Kirkpatrick PJ; RESCUEicp Trial Collaborators. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med.* 2016;375:1119-30. doi: 10.1056/NEJMoa1605215.

Huttner H. et al., Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Registernummer:030/105 [Internet] 2018 [zitiert am 09.12.2020]. https://dgn.org/wpcontent/uploads/2013/01/030105_LL_Intrakranieller_Druck_2018.pdf.

Jääntti T, Tarvasmäki T, Harjola VP, Parissis J, Pulkki K, Javanainen T, Tolppanen H, Jurkko R, Hongisto M, Kataja A, Sionis A, Silva-Cardoso J, Banaszewski M, Spinar J, Mebazaa A, Lassus J; CardShock investigators. Hypoalbuminemia is a frequent marker of increased mortality in cardiogenic shock. *PLoS One.* 2019 May 16;14(5):e0217006. doi: 10.1371/journal.pone.0217006.

Jeon IC, Chang CH, Choi BY, Kim MS, Kim SW, Kim SH. Cardiac troponin I elevation in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46:99-102. doi:10.3340/jkns.2009.46.2.99.

Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142:786-91. doi: 10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015.

Jiang JY, Gao GY, Li WP, Yu MK, Zhu C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2002;19:869-74. doi: 10.1089/08977150260190456.

July J, As'ad S, Suhadi B, Islam AA. The association between cortisol dynamics and the course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Asian J Neurosurg.* 2011;6:83-7. doi: 10.4103/1793-5482.92166.

6. Referenzen

July J, As'ad S, Suhadi FX, Islam AA. Cortisol dynamics are associated with electrocardiographic abnormalities following the aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;3:315-8. doi: 10.4103/0975-3583.102717.

Jung CS, Lange B, Zimmermann M, Seifert V. CSF and Serum Biomarkers Focusing on Cerebral Vasospasm and Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:560305. doi: 10.1155/2013/560305.

Katrunkha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc).* 2013;78:1447-65. doi: 10.1134/S0006297913130063.

Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care.* 2017;38:27-34. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.010.

Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, Kim JH, Jeon YD, Kim SB, Jeong SJ, Ku NS, Han SH, Song YG, Choi JY, Kim YS, Kim JM. 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.* 2015;10:e0132109. doi: 10.1371/journal.pone.0132109.

Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:636-40. doi: 10.1016/0735-1097(94)90008-6.

Kopelnik A, Fisher L, Miss JC, Banki N, Tung P, Lawton MT, Ko N, Smith WS, Drew B, Foster E, Zaroff J. Prevalence and implications of diastolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;3(2):132-8. doi: 10.1385/NCC:3:2:132.

Kothavale A, Banki NM, Kopelnik A., Yarlagadda S, Lawton MT, Ko N, Smith WS, Drew B, Foster E, Zarof JGf. predictors of left ventricular regional wall motion abnormalities after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;4:199-205. Doi:10.1385/NCC:4:3:199.

Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30:328-37. doi: 10.4103/0970-9185.137261.

Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Jüttler E, Grau A, Palm F, Röther J, Michels P, Hamann GF, Hüwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostorf F, Bätzner H, Roth A, Wöhrle J, Keller M,

6. Referenzen

Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Günther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dörfler A, Köhrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313:824-36. doi: 10.1001/jama.2015.0846.

Kusmenkov T, Braunstein M, Schneider HJ, Bidlingmaier M, Prall WC, Flatz W, Boecker W, Bogner V. Initial free cortisol dynamics following blunt multiple trauma and traumatic brain injury: A clinical study. *J Int Med Res*. 2019;47:1185-94. doi: 10.1177/0300060518819603.

Kwok AM, Davis JW, Dirks RC, Sue LP, Wolfe MM, Kaups K. Prospective evaluation of admission cortisol in trauma. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020;5:e000386. doi: 10.1136/tsaco-2019-000386.

La Vecchia L, Ottani F, Favero L, Spadaro GL, Rubboli A, Boanno C, Mezzena G, Fontanelli A, Jaffe AS. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart*. 2004;90:633-7. doi: 10.1136/hrt.2003.019745.

Lambert E, Du XJ, Percy E, Lambert G. Cardiac response to norepinephrine and sympathetic nerve stimulation following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2002 Jun 15;198(1-2):43-50. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00073-4.

Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown JRD, Wijdicks EFM. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg*. 2006;105:264-70. doi:10.3171/jns.2006.105. 2.264.

Lehmann U, Rickels E, Krettek C. Polytrauma mit Schädel-Hirn-Trauma. Primär definitive operative Versorgung der langen Röhrenknochen? [Multiple trauma with craniocerebral trauma. Early definitive surgical management of long bone fractures?]. *Unfallchirurg*. 2001;104:196-209. German. doi: 10.1007/s001130050715.

Lin X, Xu Z, Wang P, Xu Y, Zhang G. Role of PiCCO monitoring for the integrated management of neurogenic pulmonary edema following traumatic brain injury: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2016;12:2341-47. doi: 10.3892/etm.2016.3615.

Liu Y, Chen S, Zheng C, Ding M, Zhang L, Wang L, Xie M, Zhou J. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2017;17:285. doi: 10.1186/s12885-017-3220-x.

6. Referenzen

Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003 Jun;123(6):2043-9. doi: 10.1378/chest.123.6.2043.

Löppönen P, Qian C, Tetri S, Juvela S, Huhtakangas J, Bode MK, Hillbom M. Predictive value of C-reactive protein for the outcome after primary intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2014 Dec;121(6):1374-9. doi: 10.3171/2014.7.JNS132678.

Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:256-63. doi: 10.1038/ncpneuro0490.

Maegele M. The Diagnosis and Treatment of Acute Traumatic Bleeding and Coagulopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116:799-806. doi: 10.3238/arztebl.2019.0799.

Mahaney KB, Todd MM, Torner JC; IHAST Investigators. Variation of patient characteristics, management, and outcome with timing of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2011;114:1045-53. doi: 10.3171/2010.11.JNS10795.

Manolakaki D, Velmahos GC, Spaniolas K, de Moya M, Alam HB. Early magnetic resonance imaging is unnecessary in patients with traumatic brain injury. *J Trauma*. 2009;66:1008-12; discussion 1012-4. doi: 10.1097/TA.0b013e31819adba2.

Martin SC, Teo MK, Young AM, Godber IM, Mandalia SS, St George EJ, McGregor C. Defending a traditional practice in the modern era: The use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2015;29:799-803. doi: 10.3109/02688697.2015.1084998.

Martí-Fàbregas J, Belvís R, Guardia E, Cocho D, Muñoz J, Marruecos L, Martí-Vilalta JL. Prognostic value of Pulsatility Index in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(8):1051-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000090520.67254.14. PMID: 14581663.

Mashaly HA, Provencio JJ. Inflammation as a link between brain injury and heart damage: the model of subarachnoid hemorrhage. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2008; 75:S26– 30.

Mathew P, Teasdale G, Bannan A, Oluoch-Olunya D. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:287-92. doi: 10.1136/jnnp.59.3.287.

Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant

6. Referenzen

activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005;352:777-85. doi: 10.1056/NEJMoa042991.

Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH investigators. 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. *Lancet.* 2005;365:387-97. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X.

Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382:397-408. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1.

Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet.* 2015;385:691-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2.

Morotti A, Marini S, Lena UK, Crawford K, Schwab K, Kourkoulis C, Ayres AM, Edip Gurol M, Viswanathan A, Greenberg SM, Anderson CD, Rosand J, Goldstein JN. Significance of admission hypoalbuminemia in acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol.* 2017 May;264(5):905-911. doi: 10.1007/s00415-017-8451-x.

MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yutthakasemsunt S. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 2008;336:425-9. doi: 10.1136/bmj.39461.643438.25.

Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, Fitzsimmons BF, Connolly ES, Mayer SA. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005;112:2851-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533620.

Nastasovic T, Milakovic B, Marinkovic JE, Grujicic D, Stosic M. Could cardiac biomarkers predict neurogenic pulmonary edema in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159:705-12. doi:10.1007/s00701-017-3091-6.

6. Referenzen

Oh TK, Ji E, Na HS, Min B, Jeon YT, Do SH, Song IA, Park HP, Hwang JW. 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*. 2018a;7:39. doi: 10.3390/jcm7030039.

Oh TK, Song IA, Lee JH. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci Rep*. 2018b;8:14977. doi: 10.1038/s41598-018-33361-7.

Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol*. 1990;47:513-9. doi: 10.1001/archneur.1990.00530050029008.

Pandey AS, Gemmete JJ, Wilson TJ, Chaudhary N, Thompson BG, Morgenstern LB, Burke JF. High Subarachnoid Hemorrhage Patient Volume Associated With Lower Mortality and Better Outcomes. *Neurosurgery*. 2015;77:462-70; discussion 470. doi: 10.1227/NEU.0000000000000850.

Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, Winning A, Clague A, Rickard C. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1328-35. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00857-3.

Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Chang J, Leem AY. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med*. 2018;7:333. doi: 10.3390/jcm7100333.

Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157:1683-96. doi: 10.1007/s00701-015-2512-7.

Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, Kassell NF. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000;92:284-90. doi: 10.3171/jns.2000.92.2.0284.

Poll EM, Boström A, Bürgel U, Reinges MH, Hans FJ, Gilsbach JM, Kreitschmann-Andermahr I. Cortisol dynamics in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with disease severity and outcome. *J Neurotrauma*. 2010;27:189-95. doi: 10.1089/neu.2009.1014.

6. Referenzen

Prathep S, Sharma D, Hallman M, Joffe A, Krishnamoorthy V, Mackensen GB, Vavilala MS. Preliminary report on cardiac dysfunction after isolated traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2014;42:142-147. doi:10.1097/CCM.0b013e318298a890.

Qian Z, Peng T, Liu A, Li Y, Jiang C, Yang H, Wu J, Kang H, Wu Z. Early timing of endovascular treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage achieves improved outcomes. *Curr Neurovasc Res.* 2014;11:16-22. doi: 10.2174/1567202610666131210104606.

Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009;373:1632-44. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60371-8.

Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-60. doi: 10.1056/NEJM200105103441907.

Raabe A, Beck J, Berkefeld J, Deinsberger W, Meixensberger J, Schmiedek P, Seifert V, Steinmetz H, Unterberg A, Vajkoczy P, Werner C; Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Empfehlungen zum Management der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung -- Sektion vaskuläre Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und Wissenschaftlicher Arbeitskreis Neuroanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin [Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Zentralbl Neurochir.* 2005;66:79-91. German. doi: 10.1055/s-2005-836479.

Rajapathy SK, Idris Z, Kandasamy R, Hieng AWS, Abdullah JM. Inflammatory Biomarkers and Their Value in Predicting Survival and Outcome among Patients with Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Malays J Med Sci.* 2017 May;24(3):51-65. doi: 10.21315/mjms2017.24.3.7.

Ramappa P, Thatai D, Coplin W, Gellman S, Carhuapoma JR, Quah R, Atkinson B, Marsh JD. Cardiac troponin-I: a predictor of prognosis in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8:398-403. doi: 10.1007/s12028-007-9038-7.

Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8:e59321. doi: 10.1371/journal.pone.0059321.

6. Referenzen

Raposo N, Viguier A, Cuvinciuc V, Calviere L, Cognard C, Bonneville F, Larrue V. Cortical subarachnoid haemorrhage in the elderly: a recurrent event probably related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol.* 2011;18:597-603. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03214.x.

Reynolds RM, Walker BR, Haw S, Newby DE, Mackay DF, Cobbe SM, Pell AC, Fischbacher C, Pringle S, Murdoch D, Dunn F, Oldroyd K, Macintyre P, O'Rourke B, Pell JP. Low serum cortisol predicts early death after acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2010;38:973-5. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cdf6de.

Rickels E, Unterberg A. Trauma. In: Schwab S, Schellinger P, Unterberg A, Werner C, Hacke W (Hrsg.) *NeuroIntensiv.* Springer Verlag Berlin Heidelberg 2015, S.769-87. doi: 10.1007/978-3-662-46500-4.

Rickels E, von Wild K, Wenzlaff P. Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas. *Brain Inj.* 2010;24:1491-504. doi: 10.3109/02699052.2010.498006.

Rickels E, von Wild K, Wenzlaff P. Versorgung Schädel-Hirn-Verletzter in Deutschland [Treatment of traumatic brain injury in Germany]. *Unfallchirurg.* 2011;114:417-23. German. doi: 10.1007/s00113-010-1872-y.

Riera M, Llompart-Pou JA, Carrillo A, Blanco C. Head injury and inverted Takotsubo cardiomyopathy. *J Trauma.* 2010 Jan;68(1):E13-5. doi: 10.1097/TA.0b013e3181469d5b.

Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest.* 2004;125:1877-84. doi: 10.1378/chest.125.5.1877.

Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:231-6. doi: 10.1038/nrneurol.2013.22.

Rose MJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:500-7. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834ad45b.

Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2:110-8. doi: 10.1385/NCC:2:2:110.

6. Referenzen

Sakowitz O.W, Staykov D, Bendszus M. Subarachnoidalblutung. In: Schwab S, Schellinger P, Unterberg A, Werner C, Hacke W (Hrsg.) *NeuroIntensiv*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2015, S.442-57. doi: 10.1007/978-3-662-46500-4.

Salem R, Vallée F, Dépret F, Callebert J, Maurice JP, Marty P, Matéo J, Madadaki C, Houdart E, Bresson D, Froelich S, Stapf C, Payen D, Mebazaa A. Subarachnoid hemorrhage induces an early and reversible cardiac injury associated with catecholamine release: one-week follow-up study. *Crit Care*. 2014 Oct 30;18(5):558. doi: 10.1186/s13054-014-0558-1.

Salim A, Hadjizacharia P, Brown C, Inaba K, Teixeira PG, Chan L, Rhee P, Demetriades D. Significance of troponin elevation after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2008;64:46-52. doi: 10.1097/TA.0b013e31815eb15a.

Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:29-35. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01923.x.

Saucedo-Moreno EM, Fernández-Rivera E, Ricárdez-García JA. Hypoalbuminemia as a predictor of mortality in abdominal sepsis. *Cir Cir*. 2020;88(4):481-484. English. doi: 10.24875/CIRU.20001712.

Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:1429-38. doi: 10.1001/jama.298.12.1429.

Schuiling WJ, Dennesen PJ, Tans JT, Kingma LM, Algra A, Rinkel GJ. Troponin I in predicting cardiac or pulmonary complications and outcome in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1565-9. doi: 10.1136/jnnp.2004.060913.

Šedý J, Kuneš J, Zicha J. Pathogenetic Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. *J Neurotrauma*. 2015;32:1135-45. doi: 10.1089/neu.2014.3609.

Senn R, Elkind MS, Montaner J, Christ-Crain M, Katan M. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38:395-409. doi: 10.1159/000366470.

Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesth Analg*. 2015b Oct;121(4):1034-1042. doi: 10.1213/ANE.0000000000000815.

6. Referenzen

Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesth Analg*. 2015a Oct;121(4):1043-1051. doi: 10.1213/ANE.0000000000000861.

Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung*. 2015;44:75-81. doi: 10.1016/j.hrtlng.2014.10.002.

Siesjö BK. Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;522:638-61. doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb33410.x.

Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg*. 2015;123:609-17. doi: 10.3171/2014.9.JNS141749.

Stein M, Luecke M, Preuss M, Boeker DK, Joedicke A, Oertel MF. Spontaneous intracerebral hemorrhage with ventricular extension and the grading of obstructive hydrocephalus: the prediction of outcome of a special life-threatening entity. *Neurosurgery* 2010;67:1243-51. doi:10.1227/NEU.0b013e3181ef25de.

Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9:840-55. doi: 10.1111/ijvs.12309.

Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:93-112. doi: 10.1159/000346087.

Sun Y, Yu J, Wu J, Wu X, Yuan Q, Wu X, Mao Y, Zhou L, Hu J. Predictive value of somatosensory evoked potentials for patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2014;61 Suppl 1:171-74. doi: 10.1227/NEU.0000000000000404.

Thomas BW, Mejia VA, Maxwell RA, Dart BW, Smith PW, Gallagher MR, Claar SC, Greer SH, Barker DE. Scheduled repeat CT scanning for traumatic brain injury remains important in assessing head injury progression. *J Am Coll Surg*. 2010;210:824-30, 831-2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.039.

6. Referenzen

Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 1999;27:617-21. doi: 10.1097/00003246-199903000-00045.

Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, Gress D, Drew B, Foster E, Parmley W, Zaroff J. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004;35:548-51. doi: 10.1161/01.STR.0000114874.96688.54.

Uchoa RB, Caramelli B. Troponin I as a mortality marker after lung resection surgery - a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20:118. doi: 10.1186/s12871-020-01037-3.

Urbaniak K, Merchant AI, Amin-Hanjani S, Roitberg B. Cardiac complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2007 Jan;67(1):21-8; discussion 28-9. doi: 10.1016/j.surneu.2006.08.065.

van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. 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.* 2010;9:167-76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.

van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, Plets C. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage. A consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;122:187-93. doi: 10.1007/BF01405527.

Vergouwen MD, van Geloven N, de Haan RJ, Kruyt ND, Vermeulen M, Roos YB. Increased cortisol levels are associated with delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010a;12:342-5. doi: 10.1007/s12028-010-9331-8.

Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringner MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010b;41:2391-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.

Wang Q, Song X, Zhao Y, He Q, Shi M, Xu P, Ni S, Chen Y, Lin J, Zhang L. Preoperative high c-reactive protein/albumin ratio is a poor prognostic factor of oral squamous cell carcinoma. *Future Oncol.* 2019;15:2277-86. doi: 10.2217/fo-2019-0063.

6. Referenzen

Wang R, He M, Ou X, Xie X, Kang Y. CRP Albumin ratio is positively associated with poor outcome in patients with traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195:106051. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106051.

Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg.* 1978;48:173-8. doi: 10.3171/jns.1978.48.2.0173.

Wermer MJ, Greebe P, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms. *Stroke.* 2005;36:2394-9. doi: 10.1161/01.STR.0000185686.28035.d2.

Witsch J, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, Agarwal S, Falo MC, Velazquez A, Jaja B, Macdonald RL, Connolly ES, Claassen J. Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: The FRESH score. *Ann Neurol.* 2016;80:46-58. doi: 10.1002/ana.24675.

Wu M, Guo J, Guo L, Zuo Q. The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 2016;37:12525-33. doi: 10.1007/s13277-016-5122-y.

Yang X, Ren W, Zu H, Dong Q. Evaluate the serum cortisol in patients with intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;123:127-30. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.05.019.

Zaroff JG, Parlikowska L, Miss JC, Yarlagadda S, Ha C, Achrol A, Kwok PY, McCulloch CE, Lawton MT, Ko N, Smith W, Young WL. Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006;37(7):1680-1685. doi: 10.1161/01.STR.0000226461.52423.dd.

Zetterling M, Engström BE, Hallberg L, Hillered L, Enblad P, Karlsson T, Ronne Engström E. Cortisol and adrenocorticotrophic hormone dynamics in the acute phase of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2011 Dec;25(6):684-92. doi: 10.3109/02688697.2011.584638.

Zhang D, Yan H, Wei Y, Liu X, Zhuang Z, Dai W, Li J, Li W, Hang C. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Correlates With Disease Severity and Predicts Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol.* 2019;10:1186. doi: 10.3389/fneur.2019.01186.

Zhang L, Wang Z, Qi S. Cardiac Troponin Elevation and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:2375-84. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.030.

6. Referenzen

Zheng J, Yu Z, Ma L, Guo R, Lin S, You C, Li H. Association Between Blood Glucose and Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;114:e756-e65. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.077.

7. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Eberhard Uhl für die langjährige und unermüdliche Unterstützung, stetige Hilfsbereitschaft sowie Motivation zur Erstellung dieser Habilitationsschrift. Außerdem danke ich Herrn PD Dr. med. Marco Stein, Herrn Voigtmann, Herrn Focke sowie dem ganzen Team der neurochirurgischen Universitätsklinik Gießen für die herausragende Zusammenarbeit und die konstruktive Kritik an meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Ferner möchte ich meinen Eltern, Marianne und Günter Bender, danken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben sowie auch in schwierigen Phasen immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Abschließend gilt ein ganz besonderer Dank meiner Ehefrau, Anna Bender, und meinen Kindern, Julius und Ellie Bender, ohne deren Unterstützung, Motivation sowie unerschöpflicher Geduld und Liebe diese Habilitation nicht realisierbar gewesen wäre.

8. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit bzw. die mir zuzuordnenden Teile im Rahmen einer kumulativen Habilitationsschrift, selbstständig und ohne zulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere, dass ich für die nach §2 (3) der Habilitationsordnung angeführten bereits veröffentlichten Originalarbeiten als Erst- oder Seniorautor fungiere, da ich den größten Teil der Daten selbst erhoben habe, für das Design der Arbeiten verantwortlich bin und die Manuskripte maßgeblich gestaltet habe. Für alle von mir erwähnten Untersuchungen habe ich die in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegten Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass alle an der Finanzierung der Arbeiten beteiligten Geldgeber in den jeweiligen Publikationen genannt worden sind. Ich versichere außerdem, dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Weise einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde oder Gegenstand eines anderen Prüfungsverfahrens war. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Dr. med. Michael Karl Friedrich Bender

Gießen, den 09.03.2023