

Elektrolytstörungen nach traumatischer Subarachnoidalblutung

Johannes Stefan Heim

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Jens Gempt
2. Priv.-Doz. Dr. Arthur Wagner

Die Dissertation wurde am 19.10.2022 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am
20.12.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung:	6
Abstract (English):	8
1. Einleitung	10
1.1 Die traumatische Subarachnoidalblutung (tSAB)	10
1.1.1 Begriffsdefinitionen	10
1.1.2 Epidemiologie	10
1.1.3 Pathophysiologie und sekundäre Schäden	11
1.1.4 Diagnostik der tSAB	12
1.1.5 Therapie der tSAB.....	12
1.1.6 Prognose der tSAB	13
1.2 Komplikationen	14
1.2.1 Hyponatriämie	14
1.2.2 Hypernatriämie	16
1.2.3 Hypokaliämie	18
1.2.4 Hyperkaliämie	18
1.2.5 Sonstige Komplikationen	19
1.2.5.1 Posttraumatischer Vasospasmus (PTV).....	19
1.2.5.2 Erhöhter ICP	20
1.2.5.3 Zentraler Diabetes Insipidus (CDI)	22
1.2.5.4 SIADH und CSWS	22
1.2.5.5 Hydrocephalus	23
1.2.5.6 Epileptische Anfälle	23
1.2.5.7 Posttraumatische hypophysäre Insuffizienz	24
1.2.5.8 Extrakranielle Komplikationen.....	24
1.3 Zielsetzung.....	24
2. Material und Methoden	26
2.1 Studiendesign.....	26
2.2 Klinische Scores	26
2.2.1 Glasgow Coma Scale (GCS)	26
2.2.2 Modifizierte Rankin Skala (mRS).....	27
2.2.3 Fisher Skala	27
2.3 Studienteilnehmer und Einschlusskriterien	28
2.4 Erfasste Patientendaten	28
2.4.1 Epidemiologie	28

2.4.2	Neurochirurgische Eingriffe.....	29
2.4.3	Hirnblutungen.....	29
2.4.4	Surrogatparameter für die Schwere des Traumas.....	29
2.4.5	Komplikationen.....	29
2.4.6	Laborparameter.....	29
2.4.7	Outcomeparameter.....	30
2.5	Statistische Auswertung.....	30
3.	Ergebnisse.....	32
3.1	Patientenkollektiv.....	32
3.1.1	Einfluss des Alters.....	32
3.1.2	Einfluss des Geschlechts.....	34
3.1.3	Risikofaktoren und Komplikationen.....	35
3.2	Klinisches Outcome.....	36
3.2.1	Korrelationsanalyse.....	36
3.2.2	Mortalität.....	37
3.2.2.1	Mortalität abhängig von der Summe der intrakraniellen Blutungen.....	37
3.2.2.2	Mortalität abhängig vom SHT-Schweregrad.....	38
3.2.2.3	Mortalität abhängig vom Vorliegen einer Hyponatriämie.....	39
3.2.2.4	Mortalität abhängig vom Vorliegen einer Hypernatriämie.....	39
3.2.3	Ausprägungsgrad einer Behinderung anhand des mRS-Wertes.....	40
3.2.3.1	Initialer mRS-Wert.....	40
3.2.3.2	Entwicklung des mRS-Wertes.....	41
3.2.3.3	Mittelwertdifferenz zwischen initialem und letztem mRS in Abhängigkeit vom Schweregrad des SHT.....	42
3.2.3.4	Mittelwertdifferenz zwischen initialem und letztem mRS in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	44
3.2.3.5	Mittelwertdifferenz zwischen initialem und letztem mRS in Abhängigkeit von der Altersgruppe.....	46
3.2.4	Anzahl der neurochirurgischen Eingriffe.....	47
3.2.5	Elektrolytentgleisungen.....	48
3.2.5.1	Hyponatriämie.....	48
3.2.5.2	Hypernatriämie.....	49
3.2.5.3	Hypokaliämie.....	51
3.2.5.4	Hyperkaliämie.....	52
3.2.6	Einfluss von Elektrolytentgleisungen.....	53
3.2.6.1	Hyponatriämie.....	53
3.2.6.2	Hypernatriämie.....	54
3.2.7	Binomiale logistische Regression.....	55
3.2.7.1	Hyponatriämie.....	55
3.2.7.2	Hypernatriämie.....	56
3.2.8	Lineare Regression.....	58

3.2.8.1	Hyponatriämie	58
3.2.8.2	Hypernatriämie	62
3.2.8.3	Hypokaliämie.....	63
3.2.8.4	Hyperkaliämie	64
3.2.9	ReCT	64
3.2.9.1	Effekte auf den LOS	64
3.2.9.2	Effekte auf den Last mRS.....	66
4.	Diskussion	69
4.1	Diskussion der Qualität der erhobenen Daten	69
4.1.1	GCS	69
4.1.2	mRS.....	69
4.1.3	Vorerkrankungen und Risikofaktoren.....	69
4.1.4	Natriumkonzentration.....	70
4.1.5	ReCT	70
4.2	Diskussion der Ergebnisse	70
4.2.1	Schweregrad des SHT	70
4.2.2	Anzahl der Komplikationen	70
4.2.3	Mortalität des SHT	71
4.2.4	Einfluss der demografischen Variablen	71
4.2.5	Häufigkeit der Elektrolytstörungen.....	72
4.2.6	Prognosefaktoren für Elektrolytstörungen	72
4.2.6.1	Hyponatriämie	72
4.2.6.2	Hypernatriämie	73
4.2.6.3	Hyper -und Hypokaliämie	74
4.2.7	Verlauf des SHT	74
4.2.7.1	LOS.....	74
4.2.7.2	Entwicklung des mRS-Wertes.....	74
4.2.7.3	Anzahl der NCOP.....	75
4.2.7.4	Zusammenhang zwischen Komplikationen und Elektrolytstörungen	76
5.	Fazit und Ausblick	77
	Literaturverzeichnis	78
	Tabellenverzeichnis	90
	Abbildungsverzeichnis	92
	Danksagung	93
	Lebenslauf	94

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
aHT	Arterielle Hypertonie
AK	Antikoagulantien
aSAB	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BHS	Blut-Hirn-Schranke
cCT	Kranielle Computertomographie
CCB	Calcium-Kanal-Blocker
CDI	Chronischer Diabetes Insipidus
CPP	Cerebraler Perfusionsdruck
CSD	Cortical Spreading Depression
CSWS	Cerebral Salt Wasting Syndrome
DC	Dekompressive Kraniotomie
DM	Diabetes Mellitus
EDH	Epiduralhämatom
EZR	Extrazellularraum
GCS	Glasgow Coma Scale
HTS	Hypertone Kochsalzlösung
ICP	Intrazerebraler Druck
IZR	Intrazerebralraum
KI	Konfidenzintervall
KV-RF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
LOS	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus
M	Mittelwert
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mRS	Modified Rankin Scale
N	Anzahl
NI	Niereninsuffizienz
NCOP	Anzahl neurochirurgischer Operationen
PHH	Posthämorrhagischer Hydrocephalus
PTV	Posttraumatischer Vasospasmus
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ReCT	Kontroll-CT
SD	Standardabweichung
SDH	Subduralhämatom
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Freisetzung

tSAB	Traumatische Subarachnoidalblutung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZVP	Zentralvenöser Druck

Zusammenfassung:

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist eine häufige Ursache von Morbidität und Mortalität bei jungen Menschen. Pathophysiologisch kann zwischen der Primary Injury, welche unmittelbar durch das SHT bedingt ist, und der Secondary Injury, welche durch eine suffiziente neuroprotektive Therapie vermieden werden kann, unterschieden werden. Zur primary injury zählt unter anderem die traumatische Subarachnoidalblutung (tSAB), welche noch schlecht verstanden ist. Im Gegensatz zur aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) hat sie eine deutlich bessere Prognose und bedarf auch seltener einer Operation. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 515 Patient nach SHT mit tSAB, welche am Klinikum rechts der Isar im Zeitraum von 2008 bis 2018 behandelt wurden, analysiert. Ziel der Studie war es, die Inzidenz und Prognose von Elektrolytstörungen nach tSAB, einen Zusammenhang zwischen SHT-Schweregrad und Elektrolytstörungen, Risikofaktoren für Elektrolytstörungen, sowie Korrelation der Elektrolytstörungen zu anderen Komplikationen zu ermitteln.

In der Auswertung zeigte sich, dass in der untersuchten Stichprobe ein schweres SHT häufiger bei jungen Menschen vorkommt. Das schwere SHT muss zudem häufiger mindestens einmal operiert werden, hat jedoch auch das Potential für eine Verbesserung des funktionellen Outcomes im Verlauf.

Sowohl die Hyponatriämie als auch die Hypernatriämie kommen häufiger beim schweren als beim leichten SHT vor. Für das Auftreten von Dyskaliämien ließ sich kein Zusammenhang mit dem Schweregrad des SHT feststellen.

Die Wahrscheinlichkeit einer Hyponatriämie ließ sich in dieser Studie nur anhand der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (LOS) und der Anzahl neurochirurgischer Operationen (NCOP) signifikant vorhersagen. Eine erhöhte Odds Ratio (OR) für eine Hypernatriämie bestand bei Vorliegen eines Posttraumatischen Vasospasmus (PTV), für jede Verlängerung des LOS um einen Tag, für jede NCOP, bei erhöhten Serumkreatininwerten, bei einer Zunahme des SHT-Schweregrades und für jede zusätzliche Komplikation. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen an Dyskaliämien ließ sich für diese Gruppe keine Vorhersagen hinsichtlich prädiktiver Faktoren treffen.

Patienten mit einer Hyponatriämie erlitten häufiger epileptische Anfälle und Infektionen. Patienten mit erhöhtem Natriumspiegel präsentierten häufiger kardiale Komplikationen, einen erhöhten Kreatininspiegel und Infektionen.

Der LOS war bei Elektrolytstörungen des Serumkaliums und Dysnatriämien erhöht. Außerdem ist jede zusätzliche NCOP und jede Stufenerhöhung des Schweregrads des SHT mit einem verlängerten LOS assoziiert.

Die Ergebnisse waren zum großen Teil übereinstimmend mit der vorhandenen Literatur. Die genaue Ursachenermittlung der Dysnatriämien war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Hierzu wären zukünftige Studien nötig, in denen insbesondere auch der

Volumenstatus, die Serumosmolalität und die Natriumkonzentration im Urin erfasst wird. Um eine genauere Aussage über Risikofaktoren für eine Dyskaliämie treffen zu können, wäre eine weitere Studie mit höheren Patientenzahlen notwendig. Auch wurde bisher in der Literatur kein sicherer Zusammenhang zwischen einer tSAB und Störungen des Kaliummetabolismus gezeigt. Dies zeigt, dass noch weitere Forschungsarbeit auf diesem Teilgebiet der Neurochirurgie nötig ist, um Patienten mit tSAB im Sinne einer Evidence-based-Medicine optimal behandeln zu können.

Abstract (English):

Traumatic brain injury (TBI) is a common cause for morbidity and mortality among young people. Pathophysiologically it can be divided into a primary injury which is caused directly by the TBI and a secondary injury which may be prevented by sufficient neuroprotective therapy. One example for primary injury is the traumatic subarachnoid hemorrhage (tSAH) which is still poorly understood. In contrast to the aneurysmatic subarachnoid hemorrhage (aSAH) the tSAH has a better prognosis and requires surgery less often. In this retrospective study the data of 515 patients treated for TBI with tSAH at the hospital rechts der Isar between 2008 and 2018 was analysed. The objectives of this study were to determine the incidence and prognosis of electrolyte disorders after tSAH, to establish whether there is a connection between the severity of the TBI and electrolyte disorders as well as if there is a correlation between electrolyte disorders and other complications.

In the data analysis it was shown that a severe TBI is more common among young people. The severe TBI requires surgery more often but also has a better potential for improvement of the functional outcome over time.

Hyponatremia as well as hypernatremia occur more often in cases of severe TBI than in cases of mild TBI. For the occurrence of potassium disorders the data was not sufficient to establish a link to the severity of the TBI.

The probability for the development of hyponatremia could only be predicted significantly by the length of stay in the hospital (LOS) and the number of neurosurgical surgeries. There was a greater Odds ratio (OR) for hypernatremia in cases with posttraumatic vasospasm (PTV), for every increase in LOS for one day, for every additional NCOP, in cases with elevated creatinine values, for every increase of TBI severity and for every additional complication.

Because of the low case numbers of patient with dyskalemia there could not be made any predictions concerning risk factors for hypokalemia or hyperkalemia.

Patients with hyponatremia suffered more often from an epileptic seizure and an infection. Patients with elevated serum sodium values presented more often with cardiac complications, elevated creatinine values and infections.

The LOS was elevated in patients with electrolyte imbalances of potassium and sodium. Also every additional NCOP and every increase of the severity of the TBI is associated with an increase in the LOS.

The findings of this study were mostly consistent with the existing literature. For the determination of the exact cause of dysnatremia the existing data was not sufficient. Here additional studies are necessary in which also the volume status, serum osmolality and the concentration of sodium in the urine is measured.

To determine risk factors for dyskalemia another study with a higher number of patients would be necessary. In the literature a link between tSAH and disorders of potassium metabolism is yet to be established. This shows that more research is still needed on this particular branch of neurosurgery in order to treat patients with tSAH the best way possible following evidence based medicine.

1. Einleitung

1.1 Traumatische Subarachnoidalblutung (tSAB)

1.1.1 Begriffsdefinitionen

„Ein Schädelhirntrauma ist Folge einer Gewalteinwirkung, die zu einer Funktionsstörung und/oder Verletzung des Gehirns geführt hat und mit einer Prellung oder Verletzung der Kopfschwarte, des knöchernen Schädels, der Gefäße und/oder der Dura verbunden sein kann.“ (R. Firsching, 2015) Im Rahmen des SHT kann es zu einer Reihe weiterer intra- und extrakranieller Traumafolgen kommen. Eine häufige intrakranielle Traumafolge des SHT stellt die tSAB dar (Armin, Colohan, & Zhang, 2006; S. W. Cooper et al., 2019; Witiw et al., 2018). Eine tSAB bezeichnet eine traumatisch bedingte Einblutung in den Subarachnoidalraum und wird je nach Quelle bei 11 bis 60% der SHT-Patienten festgestellt (Modi, Agrawal, & Sinha, 2016; Wu, Li, Lei, An, & Haacke, 2010). Da in der Literatur die tSAB in der Regel als Komplikation eines SHT betrachtet wird, wird im Weiteren die tSAB im Kontext des SHT besprochen.

1.1.2 Epidemiologie

Kopfverletzungen sind die häufigste Ursache für Tod und Behinderung bei Menschen unter 40 Jahren. (Armin et al., 2006; Hackenberg & Unterberg, 2016; Khellaf, Khan, & Helmy, 2019; Modi et al., 2016). Die globale Einjahresinzidenz des SHT wird je nach Quelle zwischen 50 und 69 Millionen geschätzt (Griswold, Fernandez, & Rubiano, 2021; Khellaf et al., 2019). Da oft junge Patienten betroffen sind, stellt das SHT auch einen großen sozioökonomischen Schaden und eine Belastung für das Gesundheitssystem dar (Griswold et al., 2021; Hackenberg & Unterberg, 2016). Die tSAB kommt insgesamt häufiger vor als die nicht-traumatische aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) (Griswold et al., 2021) (Modi et al., 2016) und ist die zweithäufigste intrakranielle Blutungsursache (Rau et al., 2019). In den Industrienationen konnte die Inzidenz der SHT durch Präventionsmaßnahmen wie die Gurtpflicht, vermehrte Helmnutzung und einer verbesserten Arbeitssicherheit deutlich reduziert werden (Khellaf et al., 2019). Auch haben sich die Outcomes nach SHT durch eine spezialisierte Intensivversorgung verbessert (Khellaf et al., 2019).

1.1.3 Pathophysiologie und sekundäre Schäden

In Folge eines SHT kommt es zunächst zu einem primären Hirnschaden, welcher unmittelbar durch die Gewalteinwirkung entsteht und zu irreversibel zerstörten Neuronen sowie zu funktionsbeeinträchtigten Neuronen führt. Im Anschluss kommt es zu einer sekundären Schädigung, welche durch verschiedene Folgen des primären Schadens im Verlauf entsteht (R. Firsching, 2015). Zu den potenziellen Folgen zählen ein Hirnödem, die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, oxidativer Stress und die Folgen intrakranieller Blutungen, wie zum Beispiel Vasospasmen (Hackenberg & Unterberg, 2016; Vella, Crandall, & Patel, 2017). Die sekundären Schäden führen oft zu einem reduzierten zerebralen Blutfluss (CBF), welcher eine weitere Ischämie und Hypoxie bedingt, was wiederum zur Progression des Hirnödems beiträgt (Armin, Colohan, & Zhang, 2008; Hackenberg & Unterberg, 2016; Stocchetti & Maas, 2014; Vella et al., 2017).

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ist ein Surrogatparameter für den zerebralen Blutfluss (CBF), und wird nach der Formel $CPP = \text{mittlerer arterieller Druck (MAP)} - \text{intrazerebraler Druck (ICP)}$ berechnet (Vella et al., 2017). Diese Formel lässt sich durch die Monro-Kellie-Hypothese veranschaulichen, welche das intrakranielle Volumen in die vier Kompartimente: Hirn, Liquor, arterielles und venöses Blut aufteilt, wobei die Volumenzunahme eines Kompartiments zur Verdrängung der anderen führt. Vor allem die venöse Komponente wurde bislang vernachlässigt, da ein hoher ZVP potentiell auch den ICP erhöhen kann (M. H. Wilson, 2016). Ein erniedrigter CPP ist häufiger durch einen niedrigen MAP als einen erhöhten ICP bedingt (Mauritz, Janciak, Wilbacher, & Rusnak, 2007).

Eine Hypotension mit einem MAP von unter 90mmHg, sowie eine Hypoxie mit einem PaO₂ von unter 60mmHg sind mit einer verdoppelten Mortalität assoziiert (Chesnut et al., 1993; Jeremitsky, Omert, Dunham, Protetch, & Rodriguez, 2003).

Oft geht das SHT mit intrakraniellen Blutungen, wie der tSAB, der traumatischen Subduralblutung (SDH), der Parenchymlutung und der Epiduralblutung (EDH), einher (Bonney et al., 2020). Vorkommen und Schweregrad einer tSAB korreliert mit der Schwere des Traumas (Parchani et al., 2014). Der Schweregrad des SHT lässt sich anhand des GCS in mild, moderat und schwer einteilen (Khellaf et al., 2019; Vella et al., 2017).

Der exakte Pathomechanismus der tSAB ist noch unklar. Der klinische Verlauf der tSAB lässt sich aber in Tiermodellstudien durch eine traumatische Vasokonstriktion erklären (Griswold et al., 2021). Es ist noch nicht geklärt, inwieweit die tSAB ursächlich für neurologische Folgeschäden ist, oder ob sie lediglich ein Indikator für die Schwere des initialen SHT ist (Armin et al., 2006; Levy et al., 2011).

1.1.4 Diagnostik der tSAB

Das Prozedere bei Verdacht auf eine tSAB besteht aus einer stationären Aufnahme, wiederholten neurologischen Untersuchungen, und einem zweiten Schädel-CT innerhalb von 24 Stunden, um einen etwaigen Progress auszuschließen (Bullock et al., 2006; S. W. Cooper et al., 2019). CT-Befunde, welche auf einen erhöhten ICP hindeuten, sind Mittellinienverlagerung, Kompression der mesenzephalen Zisternen und das Vorliegen von subarachnoidalem Blut (Eisenberg et al., 1990).

Verschiedene MRT-Sequenzen können ergänzend zur CT-Bildgebung eingesetzt werden (Modi et al., 2016). Die MRT-Bildgebung dient vor allem der Prognoseabschätzung und der Detektion einer diffusen axonalen Verletzung (DAI), einem Schertrauma, welches durch das SHT entstehen kann (Beretta, Gemma, & Anzalone, 2008). Die SWI MRT-Sequenz ist zur Detektion kleiner traumatischer SAB-Anteile sensitiver als die CT und sollte bei unklarer CT-Bildgebung komplementär eingesetzt werden (Wu et al., 2010).

1.1.5 Therapie der tSAB

Das wichtigste Therapieziel ist die Vermeidung einer sekundären Hirnschädigung durch Hypotension, Hypoxie und erhöhten intrakraniellen Druck, beziehungsweise erniedrigten CPP (Armin et al., 2008; Hackenberg & Unterberg, 2016; Vella et al., 2017), um den funktionsgeschädigten Zellen optimale Bedingungen für die funktionelle Regeneration zu ermöglichen (Bullock et al., 2006; R. Firsching, 2015). Ein stabiler CPP zwischen 50 und 70 mmHg (Mauritz et al., 2007; Zeiler et al., 2017) kann durch eine Erhöhung des MAP oder Erniedrigung des ICP erreicht werden (Vella et al., 2017).

Patienten ohne raumfordernde Blutungen und mit stabilem neurologischen Befund erhalten lediglich eine klinische Überwachung (Bullock et al., 2006). Ob diese Überwachung auch beim milden SHT auf der Intensivstation zu erfolgen hat, wird zwischen den Krankenhäusern unterschiedlich gehandhabt und ist weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte (S. W. Cooper et al., 2019). Bei der Entscheidung, ob ein Patient mit Zustand nach milder SHT auf der Intensivstation behandelt werden soll, sollte primär das Alter, etwaige Komorbiditäten und der neurologische Zustand berücksichtigt werden und weniger die Größe der tSAB (Levy et al., 2011). So müssen nach neueren Studien Patienten mit SAB nach mildem SHT nicht zwingend eine neurochirurgische Konsultation erhalten (S. W. Cooper et al., 2019; Phelan et al., 2014), da sie ein geringes Risiko einer klinischen Verschlechterung haben und nur selten einer Operation bedürfen (Borczuk, Van Ornam, Yun, Penn, & Pruitt, 2019; S. W. Cooper et al., 2019; Witiw et al., 2018). Die Wahrscheinlichkeit bei mildem SHT mit tSAB eine NCOP zu bedürfen, liegt bei 0,00017% (Griswold et al., 2021). Aktuell wird auch die Messung des intrakraniellen Druckes durchgeführt, da ein schweres SHT mit einem erniedrigtem

CPP mit einem schlechten Outcome assoziiert ist (Balestreri et al., 2004; Mauritz et al., 2007). Um die Perfusion des Gehirns sicherzustellen, muss auf eine Euvolämie und eine Normotension geachtet werden. Außerdem sollte eine Normoglykämie angestrebt werden (Jeremitsky, Omert, Dunham, Wilberger, & Rodriguez, 2005). Entgleisungen des Natrium-Spiegels werden ausgeglichen und der Hämoglobinwert sollte mindestens 10 mg/dL betragen. Zudem muss eine Hyperthermie vermieden werden (Gopinath et al., 1994). Wie auch bei der aneurysmatischen SAB scheinen Calciumantagonisten (CCB) eine therapeutische Wirkung zu haben (Armin et al., 2006).

Katecholamine, Fluid loading, Barbiturate, Hyperventilation, hypertone Kochsalzlösung und Insulin verbessern möglicherweise das Outcome nach schwerem SHT (Mauritz et al., 2007). Systematische Reviews zur milden Hypothermie nach SHT konnten keine Reduktion der Morbidität oder Mortalität feststellen (Andrews et al., 2015; Georgiou & Manara, 2013). Trotzdem wird Hypothermie noch häufig routinemäßig eingesetzt (Khellaf et al., 2019). Es gibt zahlreiche Ansätze für eine kurative neuroprotektive Pharmakotherapie. Bisher konnte von diesen in der Praxis jedoch keiner eine eindeutige Verbesserung des funktionellen Outcomes zeigen (Khellaf et al., 2019). Bei Therapie mit Kortikosteroiden kam es zu einer erhöhten Mortalität (Edwards et al., 2005). Progesteron (Wright et al., 2014), Amantadin (Hammond et al., 2018) und Cholinergika (Zafonte et al., 2012) zeigten keine Effekte auf das Outcome. Erythropoietin konnte die Mortalität reduzieren, allerdings ohne das funktionelle Outcome zu verbessern (Lee et al., 2019). Tranexamsäure zeigt in ersten Studien bei Traumpatienten mit extrakraniellen Blutungen und abnormen CT-Befunden ein reduziertes Hämatomwachstum, weniger ischämische Läsionen und geringere Mortalität. Momentan läuft hierzu die CRASH-3 Studie, die untersuchen soll, ob sich die Ergebnisse auch auf intrakranielle Blutungen übertragen lassen (Khellaf et al., 2019). Eine antiinflammatorische Therapie mit rekombinanten Interleukin-1 Antagonisten zeigte erste vielversprechende Ergebnisse (Helmy et al., 2014). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei jedem Patient eine an die individuelle Situation angepasste Therapie eingesetzt werden sollte (Khellaf et al., 2019).

1.1.6 Prognose der tSAB

Im Gegensatz zur aneurysmatischen SAB ist die Prognose bei isolierter tSAB deutlich besser (S. W. Cooper et al., 2019), da die Blutung häufig von selbst sistiert und deswegen nur geringere Mengen von Blut in den Subarachnoidalraum austreten (S. W. Cooper et al., 2019). So verzeichnen nur 10% der Patienten eine Progression der Blutung im zweiten CT-Bild (S. W. Cooper et al., 2019). Bei den meisten Patienten ist eine rein konservative Therapie möglich. Allerdings sind atypische, basal lokalisierte, Blutungen mit einer schlechteren Prognose assoziiert und enden oft letal (J. Kim & Lee, 2020).

Trotzdem ist die tSAB aber ein Risikofaktor für neurologische Verschlechterung und erhöhte Morbidität und Mortalität (Griswold et al., 2021; Modi et al., 2016). Zudem haben Patienten mit mehreren verschiedenen Arten von intrakraniellen Blutungen eine erhöhte Mortalität (Rau et al., 2019). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Menge an subarachnoidalem Blut signifikant mit der initialen Präsentation des SHT und dem Langzeit-Outcome korreliert (Eisenberg et al., 1990; Greene et al., 1995; Servadei et al., 2002; Wu et al., 2010). Im Allgemeinen steigt die Mortalität mit dem Schweregrad des SHT (Modi et al., 2016). Bei Patienten mit schwerem SHT liegt die Mortalität bei 30% bis 40% (Dikmen, Machamer, Powell, & Temkin, 2003; Kolmodin, Sekhon, Henderson, Turgeon, & Griesdale, 2013; Mena et al., 2011). Die Häufigkeit einer permanenten Behinderung steigt von 10% bei leichtem SHT auf 60% bei moderatem und 100% bei schwerem SHT (Vella et al., 2017). Dies lässt sich auf die häufig mit einer tSAB auftretenden Komplikationen wie Vasospasmus, Elektrolytentgleisungen, Hypophyseninsuffizienz, Hypoxie, erhöhter ICP und Hydrocephalus zurückführen (Griswold et al., 2021).

1.2 Komplikationen

Die Komplikationen sind ähnlich wie bei der aneurysmatischen SAB, fallen aber in der Regel milder aus (Fehnel, Wendell, Potter, Klinge, & Thompson, 2014). Häufig treten intrakranielle Vasospasmen, Hydrocephalus, Elektrolytstörungen und Hypophyseninsuffizienz auf. (Modi et al., 2016). Das Risiko einer Elektrolytstörung hängt vom Schweregrad des SHT, vorbestehenden Erkrankungen, Alter und der Therapie ab (Pin-On, Saringkarinkul, Punjasawadwong, Kacha, & Wilairat, 2018). Die Elektrolytstörungen können durch die Hirnschädigung selbst bedingt, iatrogen verursacht, oder durch vorbestehende Krankheiten wie eine chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz begünstigt sein (Fu, Fu, Jing, McFaull, & Cusimano, 2017; Krishnamoorthy, Distelhorst, Vavilala, & Thompson, 2015; Pin-On et al., 2018; Rhoney & Parker, 2006). Störungen des Serumnatriums führen in verschiedenen Studien zu einer erhöhten Sterblichkeit (Pin-On et al., 2018). Die Klinik von Elektrolytstörungen ist häufig unspezifisch, da alle Organsysteme betroffen sein können.

1.2.1 Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie beschreibt eine Serumnatriumkonzentration von weniger als 135 mmol/L (Braun, Barstow, & Pyzocha, 2015). Sie stellt die häufigste Elektrolytstörung (Corona et al., 2013; Hao et al., 2017; Verbalis, Goldsmith, Greenberg, Schrier, & Sterns, 2007) bei einer Inzidenz von 17,5% aller Krankenhausaufenthalte (Hao et al.,

2017) dar. Die wichtigsten Risikofaktoren für ihre Entstehung sind weibliches Geschlecht, hohes Alter und Thiazidtherapie (Althaus & Krapf, 2018).

Die Hyponatriämie führt zu einer höheren Mortalität (Althaus & Krapf, 2018; Braun et al., 2015; Corona et al., 2013; Deitelzweig et al., 2013; Schrier, 2010), höheren Krankenhauskosten und längeren Klinikaufhalten (Althaus & Krapf, 2018; Deitelzweig et al., 2013; Hao et al., 2017).

Die wichtigsten Ursachen einer erniedrigten Natriumkonzentration sind Störungen der Vasopressinsekretion (Sam & Feizi, 2012), wie das Syndrom der Inadäquaten Antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH) und das Zerebrale Salzverlustsyndrom (CSWS) (Kalita, Singh, & Misra, 2017; Moritz, 2019).

Die physiologische Funktion des ADH ist die Aufrechterhaltung einer stabilen Natriumkonzentration im Blut. Wenn die im Hypothalamus gemessene Plasmaosmolalität abnimmt, sinkt die ADH-Konzentration (Lerner, Shepherd, & Batra, 2020), sodass weniger Aquaporine in die renalen Sammelrohre eingebaut werden. Dies führt wiederum zur vermehrten Exkretion von freiem Wasser in den Nieren (Braun et al., 2015; Verbalis et al., 2007).

Funktioniert dieser Regelkreis nicht, sinkt die Plasmaosmolalität ab (Lerner et al., 2020) und Nervenzellen beginnen Osmolyte auszulagern, um einer Zellschwellung entgegenzuwirken (Schrier, 2010). Die Symptome einer Hyponatriämie hängen von deren Schweregrad und der Geschwindigkeit der Entstehung ab. Bei langsamer Entwicklung oder milder Ausprägung der Hyponatriämie wird diese oft als asymptomatisch bezeichnet (Renneboog, Musch, Vandemergel, Manto, & Decaux, 2006), obwohl eine erhöhte Sturz- und Frakturneigung vorliegt (Renneboog et al., 2006; Schrier, 2010). Die erhöhte Sturzneigung ist unter anderem durch Einschränkung der Aufmerksamkeitsfähigkeit, sowie Gang- und Standunsicherheit bedingt (Decaux, 2006). Ein schnelles Auftreten einer Hyponatriämie geht mit Polydypsie, Muskelkrämpfen, Kopfschmerzen, Stürzen, Verwirrung, epileptischen Anfällen und Koma einher (Braun et al., 2015; Hannon & Thompson, 2014; Lerner et al., 2020). Da es de facto keine asymptomatische Hyponatriämie gibt, sollte jede Hyponatriämie therapiert werden (Hoorn, van der Lubbe, & Zietse, 2009; Maesaka et al., 2014).

Wichtig für Diagnostik und Therapie ist die Einteilung der Hyponatriämie nach dem Volumenstatus (Braun et al., 2015; Lerner et al., 2020; Verbalis et al., 2007). Für eine kausale Therapie muss die Ursache der Hyponatriämie gefunden werden.

Der erste Schritt stellt die Anamnese und körperliche Untersuchung dar. Im Labor wird ein Routinelabor mit der Natriumkonzentration im Urin und dem Serumkreatinin bestimmt. Die Serumosmolalität und fraktionelle Natriumexkretion sollten berechnet werden (Braun et al., 2015).

Die hypovolämische Hyponatriämie entsteht durch den Verlust von hypertoner Flüssigkeit. Häufige Ursachen sind gastrointestinale Verluste, eine Diuretikatherapie oder starkes Schwitzen (Schrier, 2010; Verbalis et al., 2007). Daher liegen häufig Symptome wie

Tachykardie oder trockene Schleimhäute, die durch einen Volumenmangel bedingt sind, vor. Therapie der Wahl ist die Flüssigkeitssubstitution mit isotonischer Kochsalzlösung (Braun et al., 2015; Schrier, 2010).

Die euvolämische Hyponatriämie ist am häufigsten durch SIADH, seltener auch durch Hypothyreoidismus, Glucokortikoidmangel, oder primäre Polydypsie bedingt (Braun et al., 2015; Verbalis et al., 2007). Die Therapie erfolgt mittels Flüssigkeitsrestriktion (Braun et al., 2015; Decaux, 2006; Verbalis et al., 2007). Allerdings ist die reine Flüssigkeitsrestriktion oft nicht ausreichend und zudem bei SAB kontraindiziert, da diese zu einer verminderten zerebralen Durchblutung und einem konsekutiven Vasospasmus führen kann (Cui et al., 2019; Hannon & Thompson, 2014).

Die hypervolämische Hyponatriämie entsteht durch die mangelnde Fähigkeit der Nieren, Wasser auszuscheiden. Häufige Ursache ist ein vermindertes effektives Blutvolumen, bedingt durch Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz (Braun et al., 2015; Verbalis et al., 2007). Es muss die Kochsalz- und Wasseraufnahme reduziert werden und eine diuretische Therapie erfolgen, um freies Wasser auszuscheiden (Braun et al., 2015).

Tritt die Hyponatriämie in unter 24 Stunden auf, muss sie sofort korrigiert werden, da hier die Nervenzellen nicht schnell genug ihre Osmolarität reduzieren können und somit ein Hirnödem droht (Braun et al., 2015; Cuesta, Hannon, & Thompson, 2016; Hannon & Thompson, 2014; Lerner et al., 2020). Hierfür wird 3%ige hypertone Kochsalzlösung verwendet (Braun et al., 2015; Cuesta et al., 2016). Wird jedoch eine chronischen Hyponatriämie zu schnell korrigiert, kann es zu einer osmotischen Demyelinisierung der Pons kommen (Braun et al., 2015; Schrier, 2010).

Eine neue Therapieoption sind Vaptane (Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten) (Berl et al., 2010; Cuesta et al., 2016), welche für den Einsatz bei Patienten mit schwerer hyper- und euvolämischer Hyponatriämie zugelassen sind. Allerdings konnten diese bisher keine Verbesserung der Mortalität zeigen (Braun et al., 2015). Als UAW sind eine Herabsetzung der Leberfunktion und die Gefahr einer zentralen pontinen Demyelinisierung bekannt (Braun et al., 2015; Cui et al., 2019).

1.2.2 Hybernatriämie

Eine Hybernatriämie bezeichnet einen Serumnatriumspiegel von mehr als 145mmol/l (Qian, 2019). Sie stellt noch vor der Hyponatriämie und Hypokaliämie die häufigste Elektrolytstörung nach SHT dar (Rafiq, Ahmed, & Khan, 2013; Suman et al., 2016). In der klinischen Praxis wird eine Hybernatriämie häufig toleriert, da bei zu schneller Korrektur die Gefahr eines Hirnödems besteht (Kolmodin et al., 2013). Eine Hybernatriämie tritt vor allem bei schwerem SHT auf und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Braun et al., 2015; Maggiore et al., 2009; Pin-On et al., 2018; Qian, 2019; Vedantam, Robertson, & Gopinath, 2017). So finden sich bei 60% der Autopsien

von Patienten, die an SHT verstorben sind, Verletzungen der Hypophyse oder des Hypothalamus (Maggiore et al., 2009). Prädiktoren für ein schlechtes Outcome für eine Hypernatriämie nach SHT sind Alter, Motorikwert des initialen GCS, Pupillenreaktion, CT-Befund und das Vorliegen einer tSAB (Pin-On et al., 2018). Am häufigsten ist eine Hypernatriämie bei Patienten mit SHT und tSAB (Pin-On et al., 2018). Es ist aber unklar, ob die erhöhte Mortalität durch die Hypernatriämie selbst oder durch die Ursache der Hypernatriämie, wie zum Beispiel eine Therapie mit hypertoner Kochsalzlösung (HTS) oder einem chronischen Diabetes insipidus (CDI), bedingt ist. (Kolmodin et al., 2013; Maggiore et al., 2009). Sie wird abhängig von der Dauer ihres Bestehens und des Volumenstatus in akut und chronisch, sowie in hypo- und hypervolämisch eingeteilt (Braun et al., 2015). Ursachen der hypovolämischen Form sind entweder mangelnde Flüssigkeitsaufnahme oder erhöhte Flüssigkeitsverluste. Flüssigkeitsverluste werden wiederum in renale Verluste, wie bei CDI oder Diuretikatherapie, oder extranale Verluste, wie bei Erbrechen oder Diarrhö, eingeteilt. Mangelnde Flüssigkeitsaufnahme kommt häufig bei Menschen mit einem nicht funktionierendem Durstmechanismus oder ohne Zugang zu Wasser vor (Braun et al., 2015; Vedantam et al., 2017). Die hypervolämische Hypernatriämie tritt auf, wenn zu viel Kochsalz aufgenommen wird - entweder alimentär oder iatrogen durch NaCl-Infusionen (Sam & Feizi, 2012). Physiologisch wird eine Normonatriämie durch durstvermitteltes Trinken und ADH-bedingte Wasserresorption in den Sammelrohren der Niere aufrechterhalten (Qian, 2019). Wenn die Osmolalität im EZR steigt, versuchen die Zellen durch Einlagerung ionischer und später organischer Osmolyte dieses Osmolalitätsgefälle auszugleichen, um eine Zellschrumpfung zu verhindern. Allerdings wird durch diese Einlagerung die Zelle geschädigt. (Qian, 2019). Bei milder Ausprägung ist der Patient in der Regel asymptomatisch oder zeigt nur unspezifische Symptome. Mit zunehmendem Schweregrad treten Muskelschwäche, Ruhelosigkeit, Übelkeit, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen auf. Neurologische Symptome sind verstärkte Muskeleigenreflexen, Faszikulationen, Krämpfe und epileptische Anfälle (Braun et al., 2015). Es sollte immer eine ätiologische Klärung samt kausaler Therapie der Grunderkrankung erfolgen. Die Ursache lässt sich meist durch Anamnese und körperliche Untersuchung finden (Braun et al., 2015). Die symptomatische Therapie erfolgt durch orale oder intravenöse Flüssigkeitssubstitution (Braun et al., 2015; Sam & Feizi, 2012). Bei der Therapie der hypervolämischen Hypernatriämie wird zusätzlich Furosemid appliziert (Kuzmanovska et al., 2019). Die Hypernatriämie darf nicht zu schnell korrigiert werden, da es sonst zu einem Hirnödem kommen kann (Kolmodin et al., 2013). Die Geschwindigkeit der Korrektur hängt von der Dauer ihres Bestehens ab. Besteht die Hypernatriämie für weniger als 48 Stunden, kann sie mit 1mEq/L pro Stunde korrigiert werden. Besteht sie länger, darf die Natriumkonzentration um maximal 0,5mEq/L pro Stunde angepasst werden (Braun et al., 2015; Sam & Feizi, 2012). Während der Korrektur sollten die Elektrolytkonzentrationen regelmäßig überprüft werden (Braun et al., 2015).

1.2.3 Hypokaliämie

Die Assoziation einer tSAB mit Störungen des Kaliumspiegels ist noch unzureichend erforscht. Am häufigsten liegt eine Hypokaliämie vor (I. Chen & Mitchell, 2016). So zeigen Traumapatienten mit SHT einen höheren Kaliumbedarf, als solche ohne SHT (Lindsey et al., 2010). Eine Hypokaliämie beschreibt eine Kaliumserumkonzentration von unter 3,6 mmol/L und ist eine häufige Komplikation eines SHT (Abrishamkar, Shafiei, & Shafiei, 2010). Eine Barbiturattherapie zur Hirndrucksenkung kann zu einer Hypokaliämie führen. Beim Absetzen der Therapie kann es wiederum zu einer Rebound-Hyperkaliämie kommen (Kwon, Baek, Lee, & Cho, 2016). Da die Niere Kalium sehr effektiv aus dem Primärharn rückresorbieren kann, ist eine Hypokaliämie durch mangelnde Kaliumzufuhr sehr selten. In der Regel entsteht die Hypokaliämie durch erhöhte renale oder gastrointestinale Kaliumverluste (Lim, 2007). Eine Hypokaliämie präsentiert sich oft asymptomatisch. Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen (Lim, 2007). Eine schwere Hypokaliämie zeigt hingegen eine ausgeprägte Symptomatik. Es kann zu Schwächegefühl, Müdigkeit, Verstopfung, Atemmuskellähmung, Rhabdomyolyse und Polyurie kommen (Lim, 2007). Die Diagnostik hat immer die Ursachenabklärung zum Ziel, um eine kausale Therapie zu ermöglichen (G. H. Kim & Han, 2002). Die Therapie erfolgt mit oralem Kaliumchlorid, solange die Darmfunktion intakt ist und keine lebensbedrohlichen Symptome vorliegen (G. H. Kim & Han, 2002). Spironolacton innerhalb der ersten Woche nach SHT könnte das Auftreten einer Hypokaliämie verhindern (Abrishamkar et al., 2010).

1.2.4 Hyperkaliämie

Zur Häufigkeit und Prognose einer Hyperkaliämie nach tSAB ließen sich in der Literaturrecherche keine Informationen finden. Da eine Hyperkaliämie jedoch eine komplikationsträchtige und häufig auftretende Entität darstellt (Kovesdy, 2017), soll sie trotzdem im Rahmen dieser Arbeit betrachtet werden. Eine Hyperkaliämie liegt bei Serumkaliumwerten von mehr als 5mmol/L vor (Evans & Greenberg, 2005). Da Kalium durch seinen großen Gradienten zwischen IZR und EZR einen großen Einfluss auf die Potentialdifferenz über der Zellmembran hat, führen Störungen in der Kaliumhomöostase vor allem zu Symptomen an elektrisch erregbaren Organen wie dem Herzen oder dem Nervensystem (Palmer & Clegg, 2017). Mögliche neurologische Symptome sind Parästhesien, Faszikulationen und Paralysen (Campese & Adenuga, 2016). Ursache ist entweder ein Shift von Kalium vom IZR in den EZR oder eine gestörte Kaliumexkretion in der Niere. Es werden drei Mechanismen der gestörten renalen Kaliumexkretion diskutiert: zu geringe Natriummenge im distalen Nephron, reduzierte Mineralokortikoidaktivität und Störungen im kortikalen Sammelrohr (Palmer & Clegg, 2017).

Erster Schritt in der Diagnostik sollte immer der Ausschluss einer Pseudohyperkaliämie sein, welche oft durch Fehler in der Präanalytik entsteht (Palmer & Clegg, 2017). In der Anamnese sollte besonders auf Medikamente oder Krankheiten geachtet werden, welche das RAAS beeinflussen können (Kovesdy, 2017; Palmer & Clegg, 2017). Da die Nieren am wichtigsten für die Kaliumhomöostase sind, werden auch Störungen im Kaliumhaushalt meistens durch Störungen der Nierenfunktion verursacht (Kovesdy, 2017; Palmer & Clegg, 2017). Im EKG zeigen sich spitze und hohe T-Wellen, ST-Strecken-Senkungen, Verlängerte PR- und QRS-Intervalle und P-Wellen-Verluste (Palmer & Clegg, 2017). Die akute Therapie der Hyperkaliämie umfasst Medikamente, welche das Kalium zurück in den IZR umverteilen, wie Insulin in Kombination mit Glucose, β -Rezeptor-Agonisten und Natriumbikarbonat. Intravenöses Calciumgluconat wird zur Stabilisierung des Membranpotentials eingesetzt (Groene & Hoffmann, 2017; Montford & Linas, 2017; Palmer & Clegg, 2017). Die akute Therapie wird um Therapien ergänzt, welche das Gesamtkalium im Körper verringern, wie Diuretika, Kaliumbinder und gegebenenfalls Dialyse (Montford & Linas, 2017; Palmer & Clegg, 2017). Zudem sollten Medikamente, welche die renale Kaliumausscheidung behindern, abgesetzt werden (Palmer & Clegg, 2017).

1.2.5 Sonstige Komplikationen

Neben den obigen Elektrolytstörungen gibt es noch zahlreiche weitere Komplikationen nach tSAB. Im Besonderen sind hier ein Vasospasmus, ein Hydrocephalus, eine posttraumatische hypophysäre Insuffizienz, sowie weitere intra- und extrakranielle Verletzungen im Rahmen des initialen Traumas zu nennen.

1.2.5.1 Posttraumatischer Vasospasmus (PTV)

Ein PTV tritt bei 30-40% der Patienten nach schwerem SHT auf (Fehnel et al., 2014; Perrein et al., 2015). Ein Vasospasmus nach tSAB ist eine ernste Komplikation, da der Spasmus zu einer Minderperfusion des Gehirns führen kann (Perrein et al., 2015). Ein PTV beginnt in der Regel innerhalb der ersten drei Tage nach Trauma und dauert fünf bis zehn Tage, wobei ein frühes Auftreten mit einem schlechten Outcome assoziiert ist (Perrein et al., 2015). Im Vergleich zur aSAB tritt der Vasospasmus bei tSAB früher, für eine kürzere Dauer und oft ohne signifikante neurologische Konsequenzen auf (Fehnel et al., 2014). Risikofaktoren für das Auftreten eines Spasmus nach SHT sind ein junges Alter, niedriger GCS-Wert und tSAB (Al-Mufti et al., 2017; Perrein et al., 2015). Ursache des Vasospasmus ist die Freisetzung von spasmogenen Substanzen, wie Endothelin 1, Zytokinen und Calcium durch den Abbau des ausgetretenen Blutes im Subarachnoidalraum (Perrein et al., 2015). Zudem scheint die Dehnung der zerebralen Arterien im Subarachnoidalraum zur Entstehung eines Vasospasmus beizutragen. (Perrein et

al., 2015; Zurynski & Dorsch, 1998). Weitere mögliche Pathomechanismen sind Entzündung, Calciumdysregulation, Ansammlung zerebraler Stoffwechselprodukte und eine cortical spreading depression (CSD) (Perrein et al., 2015). Die Verdachtsdiagnose wird in der transkraniellen Dopplersonografie gestellt und durch eine Angiographie bestätigt (Al-Mufti et al., 2017; Armin et al., 2008; Perrein et al., 2015). Bisher gibt es keine effektive Therapiestrategie (Armin et al., 2008; Perrein et al., 2015), weswegen die Vermeidung sekundärer Schäden des Spasmus im Vordergrund steht (Armin et al., 2008). Da der PTV auch ohne tSAB auftreten kann (Fehnel et al., 2014), stellt sich die Frage, ob der aneurysmatische und traumatische Vasospasmus die gleiche Pathophysiologie teilen (Armin et al., 2008). Patienten mit niedrigerem GCS-Wert entwickeln unabhängig vom Vorliegen einer tSAB häufiger einen Vasospasmus. Andere Studien zeigen jedoch, dass Lokalisation und Menge des subarachnoidalen Blutes eine Rolle in der Prognose des SHT spielen (Armin et al., 2008). Die Therapie und das Management des Vasospasmus nach aSAB lassen sich nicht direkt auf den Spasmus nach tSAB übertragen (Fehnel et al., 2014). Zum Effekt der Therapie mit Nimodipin bei SHT liegen bisher nur wenige Daten vor. Bei tSAB scheinen CCB einen geringen positiven Effekt auf das Outcome zu haben (Fehnel et al., 2014). Es ist jedoch unklar, ob dieser positive Effekt in der Verhinderung eines Vasospasmus begründet oder auf andere Wirkungen der CCB zurückzuführen ist (Armin et al., 2008).

1.2.5.2 Erhöhter ICP

Ein erhöhter ICP ab 20mmHg korreliert stark mit einem fatalen Outcome und Behinderung nach SHT (Mangat, 2018; Sahuquillo & Dennis, 2019). Der erhöhte ICP führt zu einer verschlechterten Hirnperfusion durch Kompression des Gehirns im knöchernen Schädel. Außerdem kann es zu einer Herniation von Teilen des Gehirns kommen (Dunn, 2002; Hackenberg & Unterberg, 2016; Khellaf et al., 2019). Jedoch scheint ein erhöhter CCP ab 95 mmHg das Outcome nicht zu verbessern. Im Gegenteil korreliert eine Erhöhung des CPP mit dem Auftreten schwerer Behinderung (Balestreri et al., 2006). Nach Empfehlung der Brain Trauma Foundation wird in der klinischen Praxis bei schwerem SHT oder pathologischem cCT der Hirndruck invasiv über eine Gehirnsonde gemessen, um einen zerebralen Druckanstieg frühzeitig festzustellen und einen optimalen CPP einstellen zu können (Steiner et al., 2002). Der Nutzen dieses Monitorings für den Patienten ist jedoch umstritten (Khellaf et al., 2019; Shafi, Diaz-Arrastia, Madden, & Gentilello, 2008). Es gibt bislang keine Interventionsstudie, die einen Vorteil des Hirndruckmonitorings nachweisen konnte (Chesnut et al., 2012; Firsching & Voellger, 2010). Dies gilt auch, da es Zweifel an der klinischen Gleichwertigkeit einer Hirndrucktherapie ohne intrakranielles Druckmonitoring gibt (Carney et al., 2017). Das

Legen einer ICP-Sonde ist mit einem Blutungsrisiko behaftet, welches aber in den meisten Fällen keiner operativen Therapie bedarf (Blaha, Lazar, Winn, & Ghatan, 2003). Die Entscheidung für oder gegen das Monitoring sollte nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Neurochirurgen erfolgen (Firsching & Voellger, 2010). Die konservative Therapie eines erhöhten ICP ist mit Hilfe von Bedside-Manöver, hyperosmolarer Therapie, einer permissiven Hypokapnie einer Liquordrainage, oder einer Analgosedierung möglich (R. Firsching, 2015; Sahuquillo & Dennis, 2019; Vella et al., 2017). Ein erhöhter ICP wird konservativ unter anderem durch die Infusion hyperosmolarer Lösungen therapiert. Bisher war Mannitol dazu das Mittel der ersten Wahl (Kolmodin et al., 2013). Allerdings ist ein Effekt auf das Outcome nicht belegt (Carney et al., 2017; Kolmodin et al., 2013). Alternativ kann auch hypertone Kochsalzlösung (HTS) verwendet werden (Carney et al., 2017; Mangat, 2018). In einer Studie zeigten die Patienten unter HTS-Therapie eine niedrigere Mortalität als unter Mannitol-Therapie (Wakai, McCabe, Roberts, & Schierhout, 2013). HTS scheint den ICP stärker und nachhaltiger zu senken als Mannitol (Cottenceau et al., 2011). Da dies jedoch keinen signifikanten Effekt auf das Outcome hatte, sollte die Wahl individuell abhängig von Serumnatrium und der zerebralen Hämodynamik erfolgen (Cottenceau et al., 2011). Eine längerdauernde kontinuierliche HTS-Infusions-Therapie sollte vermieden werden, da es hierbei in der Studie zu zahlreichen UAW kam und die Therapie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war (Muizelaar & Shahlaie, 2009). HTS kann als UAW eine Hypernatriämie verursachen (Mangat, 2018; Muizelaar & Shahlaie, 2009) und eine Hypernatriämie in Kontusionsbereichen mit geschädigter BHS kann zu einem Hirnödem führen. Außerdem führt eine Hypernatriämie zu einer Anpassung des Natriumspiegels im Gehirn, was wiederum zu einem erhöhten Wassergehalt im Gehirn und somit zu einem erhöhten ICP führt (Kolmodin et al., 2013). Ultima Ratio in der Hirndrucktherapie ist die dekompressive Kraniotomie (DC) (Hackenberg & Unterberg, 2016). Indikationen für die DC sind eine progressive neurologische Verschlechterung durch die Läsion, ein medikamentös refraktärer ICP, ein Masseneffekt im CT und ein Läsionsvolumen von mehr als 50 Kubikzentimeter (Bullock et al., 2006). Bei der DC wird zwischen primärerer und sekundärer DC unterschieden. Bei der primären wird das Hämatom während der akuten Phase des SHT evakuiert. Die sekundäre dient zur Behebung eines konservativ nicht mehr zu beherrschenden Hirndruckes (D. J. Cooper et al., 2018; Koliass, Kirkpatrick, & Hutchinson, 2013). Eine beidseitige DC kann den ICP erniedrigen und den Aufenthalt auf der Intensivstation verkürzen. Allerdings kam es bei kraniotomierten Patienten häufiger zu einem schlechten funktionellen Outcome (D. J. Cooper et al., 2011). Somit sind weitere Studien nötig um die Patientengruppen zu identifizieren, welche von einer DC am meisten profitieren (Bor-Seng-Shu et al., 2012).

1.2.5.3 Zentraler Diabetes Insipidus (CDI)

Der CDI beschreibt eine verminderte Sekretion von Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen. Hinweisend sind ein stark verdünnter Urin (Osmolalität unter 300 mOsm/kg) in Zusammenhang mit einer Hyponatriämie (Braun et al., 2015), da bei einer verminderten ADH-Sekretion oder abgeschwächten ADH-Wirkung an der Niere weniger freies Wasser rückresorbiert wird und damit große Mengen verdünnten Urins bei einer steigenden Plasmaosmolalität und Hypovolämie auftreten (Capatina, Paluzzi, Mitchell, & Karavitaki, 2015). Zahlreiche Pathologien, welche die Hypothalamus-Hypophysenachse betreffen, können zu einem DI führen. Hierzu zählen zum Beispiel das SHT, ZNS-Infektion und neurochirurgische Eingriffe (Aydogan et al., 2019; Yang et al., 2011). Die Diagnostik des Diabetes Insipidus erfolgt zuerst durch einen Durstversuch, woraufhin ein Desmopressintest mit DDAVP durchgeführt wird. Anschließend wird die Natriumkonzentration im Urin gemessen, wobei es beim CDI dann zu einem Anstieg des Urinnatriums kommt, da die Vasopressinrezeptoren in der Niere das DDAVP binden (Di Iorgi et al., 2012; Qian, 2019). Die Therapie des CDI erfolgt mit Desmopressin (Capatina et al., 2015; Di Iorgi et al., 2012). Der CDI ist mit einer höheren Mortalität assoziiert (Capatina et al., 2015) und es besteht eine Assoziation zum Hirntod, da ein CDI bei 80% der Hirntodpatienten vorliegt (Ranasinghe & Bonser, 2011). Die Mortalität nimmt, wenn der DI erst ab dem vierten Tag auftritt, im Vergleich zu einem frühen DI in den ersten drei Tagen von 90% auf 60% ab (Capatina et al., 2015).

1.2.5.4 SIADH und CSWS

Das SIADH ist die häufigste Ursache einer Hyponatriämie (Althaus & Krapf, 2018; Cui et al., 2019; Hannon & Thompson, 2014; Lerner et al., 2020; Maesaka et al., 2014; Verbalis et al., 2007). Sowohl das SIADH als auch das CSWS sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Cui et al., 2019; Maesaka et al., 2014).

Die genaue Verteilung von SIADH und CSWS bei neurochirurgischen Patienten ist noch nicht bekannt. Auch die Ätiologie vom CSWS ist noch nicht definitiv geklärt, jedoch wird eine erhöhte ANP/BNP-Freisetzung vermutet (Verbalis et al., 2007; Yee, Burns, & Wijdicks, 2010). Beim CSWS kommt es aus bisher ungeklärten Gründen zu einem Verlust von NaCl im Urin, was zu einem verminderten intravaskulären Volumen führt, woraufhin in der Neurohypophyse ADH freigesetzt wird. Dies führt wiederum zu Wasserretention und Hyponatriämie (Verbalis et al., 2007). Die Ausschüttung von ADH trotz niedriger Serumnatriumkonzentration ist möglich, da der Volumenstimulus wichtiger als der osmolare Stimulus für die ADH-Freisetzung ist (Cui et al., 2019; Maesaka et al., 2014). Im Unterschied zu SIADH liegt bei CSWS keine primäre, sondern eine sekundäre ADH-Freisetzung vor, womit der einzige und entscheidende Unterschied zwischen den beiden Krankheiten der Volumenstatus ist (Cui et al., 2019; Maesaka et al.,

2014; Mohamed & Shorten, 2021). Somit gelingt die Unterscheidung durch Feststellung einer Phase der vermehrten Natrium- und Urinsekretion vor dem Eintreten der Hyponatriämie (Cui et al., 2019; Verbalis et al., 2007).

Beim SIADH kommt es zu einer euvolämischen Hyponatriämie (Verbalis et al., 2007). Die Diagnosekriterien nach Rabinstein sind: Hyponatriämie, niedrige Serumosmolalität, Urinosmolalität $>100\text{mOsm/Kg}$, Urinnatrium $>20\text{mMol/L}$, Ausschluss von endokrinen Krankheiten, renale Ursachen und Krankheiten mit einer nicht-osmotischen Freisetzung von ADH (Rabinstein & Wijdicks, 2003). Häufige Ursachen eines SIADH sind neurologischer Art. Dazu zählen eine SAB, ein SHT, ZNS-Infektionen und das Guillain-Barré Syndrom (Cui et al., 2019; Moritz, 2019). Für die Therapie ist eine sichere Unterscheidung zwischen SIADH und CSWS wichtig, da ein SIADH mit Wasserrestriktion (Moritz, 2019) und ein CSWS mit isotonischer Kochsalzlösung therapiert wird (Cuesta et al., 2016; Cui et al., 2019; Maesaka et al., 2014; Rahman & Friedman, 2009).

1.2.5.5 Hydrocephalus

Der Hydrocephalus ist eine häufige Komplikation der tSAB. Er tritt in 20 bis 30% der Fälle auf (S. Chen, Luo, Reis, Manaenko, & Zhang, 2017). Er geht mit einem verschlechterten funktionellen Outcome und einer erhöhten Mortalität einher (S. Chen et al., 2017). Die Symptome sind oft unspezifisch, was die Diagnose erschwert (S. Chen et al., 2017). Am häufigsten handelt es sich um einen Post-hämorrhagischen Hydrocephalus (PHH), welche durch eine obstruktive Störung des Liquorflusses oder der Liquorresorption bedingt ist (Q. Chen et al., 2017; Langner S). Es wird angenommen, dass die arachnoidalen Granulationen durch das subarachnoidale Blut geschädigt werden (S. Chen et al., 2017). Außerdem kommt es zu einer Verdickung der Leptomeningen, welche zusätzlich das Hirn schädigt (S. Chen et al., 2017). Die Verdachtsdiagnose erfolgt meist im CT, die Bestätigung gelingt mit dem MRT (Langner S). Patienten mit PHH benötigen meist eine EVD, welche häufig zu Shunt-Komplikationen führt (S. Chen et al., 2017).

1.2.5.6 Epileptische Anfälle

Bis zu 12% der Patienten nach SHT haben posttraumatische Anfälle. Subklinische Anfälle können bei bis zu 25% der Patienten festgestellt werden. Zur Diagnostik wird die EEG verwendet (Khellaf et al., 2019). Mit kortikalen Elektroden lässt sich sogar eine CSD feststellen (Huber, Dorn, Witzmann, & Cervós-Navarro, 1993). Epileptische Anfälle treten durch die mechanische Schädigung des Gehirns durch das Trauma und Blutablagerungen, aber auch durch systemische Pathologien, wie eine Hyponatriämie oder

Hypoxie, auf (Doria & Forgacs, 2019; Lerner et al., 2020). Nachteile einer antikonvulsiven Therapie sind zum jetzigen Zeitpunkt noch unzureichend erforscht (Inaba et al., 2013; Zeiler et al., 2017). Von der Brain Trauma Foundation wird eine posttraumatische Anfallsprophylaxe mit Phenytoin oder Levetiracetam in den ersten sieben Tagen nach Trauma empfohlen (Carney et al., 2017), wobei die Anfallsprophylaxe vermutlich nur eine Reduktion der frühen posttraumatischen Anfälle ermöglicht (Chang & Lowenstein, 2003).

1.2.5.7 Posttraumatische hypophysäre Insuffizienz

40% der Patienten mit moderatem bis schwerem SHT sind nach dem SHT von einer Hypophyseninsuffizienz betroffen (Kelly et al., 2000). Vermutlich sind die Schwere des Traumas und der sekundären Schädigungen Risikofaktoren (Kelly et al., 2000). Am häufigsten scheint das Growth Hormone betroffen zu sein (Kelly et al., 2000; Lieberman, Oberoi, Gilkison, Masel, & Urban, 2001). Die Zahlen könnten aber zu niedrig sein, da eine Hypophyseninsuffizienz aufgrund der milden Klinik häufig nicht erkannt wird (Lieberman et al., 2001)

1.2.5.8 Extrakranielle Komplikationen

Häufige Komplikationen wie Lungeninfektionen, Schock, Koagulopathie und Septikämie sind signifikante Prädiktoren für ein schlechtes Outcome. Durch die Therapie dieser Komplikationen kann das Outcome entschieden verbessert werden (Piek et al., 1992).

1.3 Zielsetzung

Ziel der Studie war es, den Einfluss von Elektrolytstörungen auf das Patientenoutcome bei Zustand nach traumatischer SAB klinisch retrospektiv zu untersuchen. Dies ist von entscheidender klinischer Relevanz, da von tSAB mehrheitlich junge Patienten betroffen sind und deshalb ein erheblicher Verlust an Lebensqualität und Lebenszeit aufgrund einer mangelhaften Elektrolyteinstellung zu befürchten ist. Um dies zu erreichen, wurde ein klinisch retrospektive Studie mit 515 Patienten durchgeführt.

Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es,

- die Inzidenz und Prognose von Elektrolytstörungen bei Patienten nach tSAB zu erfassen,
- den Einfluss von Vorerkrankungen und Vormedikation auf die Elektrolytstörungen festzustellen,
- den Zusammenhang zwischen anderen Komplikationen und Elektrolytstörungen herauszuarbeiten,

- Korrelationen zwischen dem Schweregrad des SHT mit tSAB und den Elektro-lytstörungen zu prüfen,
- Faktoren, welche den LOS beeinflussen, zu ermitteln und,
- die Empfehlungen zur Einstellung der Serumnatriumkonzentration nach tSAB aus den Ergebnissen abzuleiten.

2. Material und Methoden

Im folgenden Kapitel werden die Studie und die verwendeten klinischen Scoring-Systeme erläutert. Zudem werden die Auswahl des Patientengutes beziehungsweise die Ein- und Ausschlusskriterien im Detail ausgeführt.

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch retrospektive Studie, die von Juli 2018 bis Dezember 2021 durchgeführt wurde. Zwischen Juli 2018 und August 2020 wurden die digitalen Patientenakten der Abteilung für Neurochirurgie des Klinikums Rechts der Isar nach Patienten, die eine traumatische SAB erlitten, durchsucht. Im Anschluss erfolgte eine Aufbereitung der Daten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel. Analysiert wurden die erhobenen Datensätze mit der Statistiksoftware SPSS in der Version 27. Die Bedingungen der Deklaration von Helsinki wurden erfüllt. Darüber hinaus liegt ein positives Votum der Ethikkommission unter der Nummer 357/18 S für diese Studie vor.

2.2 Klinische Scores

2.2.1 Glasgow Coma Scale (GCS)

Die GCS ist eine Bewertungsskala zur Graduierung des Schweregrades eines SHT. Die Einschätzung des Bewusstseinszustands erfolgt anhand von drei Kategorien. Diese sind: Öffnen der Augen, beste verbale Antwort und beste motorische Antwort. Maximal können 15 Punkte erzielt werden. Minimal jedoch werden immer drei Punkte erreicht. Bei einem Ergebnis von acht oder weniger gilt der Patient als Intubationspflichtig (Teasdale & Jennett, 1974). Dieser Score bietet sich für die vorliegende Arbeit an, da er bei jedem Patienten mit SHT in der Notaufnahme bzw. schon durch den Notarzt erhoben wird. In neueren Studien wird aber die prognostische Aussagekraft des GCS für das Outcome in Frage gestellt (Balestreri et al., 2004). In Deutschland korreliert ein GCS-Wert zwischen drei und sechs während der ersten zwei

Glasgow-Coma-Scale		
Augen öffnen		
spontan	4	<input type="text"/>
auf Aufforderung	3	
auf Schmerzreiz	2	
kein	1	
beste verbale Reaktion		
konversationsfähig		<input type="text"/>
orientiert	5	
desorientiert	4	
inadäquate Äusserungen (Wortsalat)	3	
unverständliche Laute	2	
keine	1	
beste motorische Reaktion		
auf Aufforderung	6	<input type="text"/>
auf Schmerzreiz		
gezielt	5	
normale Beugeabwehr	4	
Beugesynergismen	3	
Strecksynergismen	2	
keine	1	
SUMME		<input type="text"/>

Abbildung 1: GCS

Tage nach dem Trauma nicht notwendigerweise mit dem Outcome nach einem Jahr, da in Deutschland in der Regel intubierten Patienten als GCS drei eingeordnet werden. So zeigte sich in einer Übersichtsarbeit, dass Patienten mit einem GCS-Wert von vier eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem Score von drei haben. (Moskopp, Stähle, & Wassmann, 1995). Auch kann die Aussagekraft des GCS reduziert sein, wenn Patienten im Schock sind, eine periorbitale Schwellung haben oder neuromuskulär relaxiert sind (Marion & Carlier, 1994).

2.2.2 Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Die Rankin Skala wurde zum ersten Mal 1957 von Rankin beschrieben (Rankin, 1957). Heutzutage wird i.d.R. die modifizierte Version nach Swieten, et al. verwendet (van Swieten, Koudstaal, Visser, Schouten, & van Gijn, 1988). Die Skala wurde ursprünglich entworfen, um das Ausmaß einer Behinderung nach einem Schlaganfall messbar zu machen. Heute hat sie sich als Messinstrument zur Quantifizierung neurologische Beeinträchtigungen in klinischen Studien etabliert (J. T. L. Wilson et al., 2005). Ein Kritikpunkt der Skala ist eine schlechte Interrater-Reliabilität (Quinn, Dawson, Walters, & Lees, 2009).

Grad	Symptome
0	Keine Symptome.
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod infolge des Apoplex.

Abbildung 2: modifizierte Rankin Skala

2.2.3 Fisher Skala

Die Fisher Skala ist ein Instrument zur Graduierung der Menge an subarachnoidalem Blut anhand von CT-Aufnahmen und wird außerdem zur Vorhersage von zerebralen Vasospasmen eingesetzt. Bei Grad drei ist das Risiko für Vasospasmen mit 37% am höchsten (Fisher, Kistler, & Davis, 1980)

Grad	CT-Befund
1	Kein Blut im Subarachnoidalraum oder im Ventrikel
2	Diffuse Subarachnoidalblutung, Dicke geringer als 1 mm, keine Clots
3	Subarachnoidalblutung, Dicke größer als 1 mm und/oder umschriebene Clots
4	Diffuse Subarachnoidalblutung jeglicher Dicke mit intrazerebraler oder intraventrikulärer Blutung

Abbildung 3: Fischer Skala

2.3 Studienteilnehmer und Einschlusskriterien

2.4 Erfasste Patientendaten

Alle Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form aus der Krankenhausmanagementsoftware SAP entnommen. Hierfür wurden Notaufnahmescheine, Laborbefunde, Röntgenbefunde und Arztbriefe ausgewertet. Anschließend wurden die Daten in eine Excel-Tabelle übernommen.

2.4.1 Epidemiologie

Zur statistischen Auswertung wurde für die Altersvariable ein Median-Split durchgeführt, welcher die Patienten in die Altersgruppen 16 bis 67 Jahre und 68 bis 100 Jahre aufteilte. Maßgeblich war das Alter am Aufnahmetag. Die Altersangaben wurden auf ganze Jahre gerundet.

Es wurde sowohl der Tag der Aufnahme als auch der Tag der Entlassung mitgezählt. Einschlusskriterium für die Studie war ein Aufenthalt von mindestens vier Tagen bzw. drei Nächten. Bei jedem Patienten wurde erhoben, ob er eine zelluläre (z.B. ASS) oder plasmatische Blutgerinnungshemmungmedikation einnahm. Auch wurde die Summe der eingenommenen Gerinnungshemmer bestimmt. Weiterhin wurde das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren erfasst. Hierzu wurden für die Studie das Vorliegen eines Diabetes Mellitus, einer arteriellen Hypertonie, sowie einer arteriellen Verschlusskrankheit (AVK) erhoben.

2.4.2 Neurochirurgische Eingriffe

Jede Operation, bei der die Dura mater eröffnet wurde, ist erfasst worden. Im Besonderen ist hier das Anlegen einer Duisburger Hohlschraube zu nennen. Hierbei wurde eine Aufteilung in vier Kategorien vorgenommen: keine, eine, zwei und drei oder mehr Operationen. Außerdem wurde dokumentiert, ob eine extraventrikuläre Drainage (EVD) gelegt werden musste. Unter Shunt Dependency wurden alle Patienten, welche einen ventrikuloperitonealen oder ventrikuloatrialen Shunt benötigten, subsummiert.

2.4.3 Hirnblutungen

Hierbei wurde zwischen SAB, Subduralhämatom (SDH), Kontusions- bzw. Parenchymblutung, intraventrikulärer und epiduraler Blutung unterschieden. Alle parallel vorliegenden Entitäten wurden erfasst. Bei führender subduraler Blutungskomponente wurde der Patient ausgeschlossen. Es wurde zudem ein Summenscore mit der Anzahl an verschiedenen Blutungsentitäten gebildet.

2.4.4 Surrogatparameter für die Schwere des Traumas

Hierfür wurden folgende Parameter ausgewertet: der GCS, die Fisher-Skala, der Verlauf der Blutung in der Kontroll-Computertomographie und, ob ein Shift der Mittellinie vorlag.

Beim Shift der Mittellinie wurde eine Aufteilung in kein Shift, Shift, sowie Einklemmung von Teilen des Gehirns vorgenommen.

2.4.5 Komplikationen

Folgende häufig auftretende Komplikationen wurden jeweils binär erfasst: Lungenarterienembolie, neu aufgetretene Epilepsie, mit Antibiotika behandelte Infektion, zentraler Diabetes insipidus, jegliche kardiale Komplikation, Vasospasmus in der transkraniellen Sonographie der zerebralen Arterien. Zudem wurde auch hier ein Summenscore der Anzahl an Komplikationen gebildet.

2.4.6 Laborparameter

Es wurden anhand der Laborbefunde die Natriumwerte am Aufnahmetag, am dritten, siebten und 14. stationären Tag in die statistische Auswertung übernommen. Außerdem wurde ein Mittelwert dieser vier Werte erstellt. Zudem wurde bei jedem Patienten mit einer Hyper- oder Hyponatriämie der höchste bzw. tiefste Natriumwert erfasst.

Bei den Kaliumwerten wurde nur eine Hyper- bzw. Hypokaliämie mit jeweiligem Nadir erfasst. Außerdem wurde das Vorliegen eines erhöhten Kreatinins binär erfasst.

2.4.7 Outcomeparameter

Folgende drei Outcomeparameter wurden erhoben: initialer mRS-Wert (First mRS) (siehe 2.2.2.), letzter erhobener mRS-Wert (Last mRS) und, ob es zu einer neu aufgetreten Behinderung des Patienten kam.

2.5 Statistische Auswertung

Für die Analyse der erhobenen Daten und Werte wurde die Software IBM SPSS Statistics in der Version 27 benutzt.

Als deskriptive Messgrößen wurden u. a. arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung und Perzentilenwerte, sowie Maximum und Minimum berechnet.

Zur besseren Darstellung absoluter Häufigkeiten einer Merkmalskombination wurden Kreuztabellen verwendet und zur grafischen Visualisierung der Daten Diagramme genutzt.

Mit Hilfe einer graphischen Häufigkeitsverteilung und des Kolmogorov-Smirnov-Testes wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft. Das Vorliegen einer Normalverteilung bestimmte die spätere Auswahl des Signifikanztestes. Bei großen Stichproben kann jedoch von der Voraussetzung der Normalverteilung abgewichen werden (Jürgen Bortz, 2010; Thomas Lumley, Paula Diehr, Scott Emerson, & Chen, 2002).

Als parametrischer Test wurde der t-Test verwendet. Die Daten der beiden Stichproben müssen dabei ein metrisches Skalenniveau aufweisen, normalverteilt sein, und die gleiche Varianz haben. Die Homogenität der Varianz zwischen den beiden Stichproben wurde mit Hilfe des Levene-Tests überprüft. Lag keine Varianzgleichheit vor, so wurde der Welch-Test verwendet.

Zur statistischen Auswertung bei nicht-normalverteilten Daten wurden Rangsummentests verwendet. Diese haben ein breiteres Einsatzspektrum, da sie niedrigere Voraussetzungen als der t-Test haben. Diese Tests können unabhängig von einer bestimmten Verteilungsform der Werte angewandt werden. Für unabhängige Stichproben (Messungen in unterschiedlichen Gruppen) wird der U-Test (Mann-Whitney) verwendet.

Bei mehr als zwei kategorialen Variablen wurde eine einfaktorielle ANOVA verwendet. Wenn keine Varianzgleichheit vorlag, wurde die robustere Welch-ANOVA berechnet. Um Aussagen zu den Unterschieden zwischen den Variablen zu treffen, wurde als post-hoc-Test eine Bonferroni-Korrektur angewandt. Diese darf auch interpretiert werden, wenn keine Varianzgleichheit vorliegt.

Unterschiede wurden als signifikant akzeptiert, wenn der p-Wert unter dem Signifikanzniveau mit einer Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art von 5% lag ($p < 0,05$).

Für die Bestimmung einer Korrelation wurde bei normalverteilten Daten der Pearson-Korrelationskoeffizient und bei nicht normalverteilten der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet.

Es wurden abhängig vom Skalenniveau und der Anzahl der unabhängigen Variablen verschiedene Formen der Regressionsanalyse verwendet.

Bei metrischem Skalenniveau der abhängigen Variablen wurde abhängig von der Anzahl unabhängiger Variablen entweder die einfache oder multiple lineare Regression eingesetzt.

Eingangs wurde bei der linearen Regression die Erfüllung der Voraussetzungen zur Durchführung dieser überprüft. Die Linearität und Homoskedastizität wurden graphisch dargestellt. Die Normalverteilung der Fehlerkomponente wurde mit dem Kolmogorov-Smirnow Test berechnet und mit dem Quantil-Quantil-Plot sichergestellt. Der Kolmogorov-Smirnow Test allein ist oft nicht ausreichend, da dieser bei großem Stichprobenumfang häufig fälschlicherweise die Nullhypothese der Normalverteilung ablehnt. Um Multikollinearität zu vermeiden, wurde der Toleranzwert der einzelnen unabhängigen Variablen und der Variance Inflation Factor (VIF) berechnet.

Bei nominalen Skalenniveau der abhängigen Variablen wurde die Analyse mit der binomialen logistischen Regression durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 515 Patienten eingeschlossen. Einschlusskriterien waren eine mindestens viertägige stationäre Therapie wegen einer traumatischen SAB im Zeitraum von September 2008 bis September 2018, sowie eine vollständige Dokumentation in der SAP-Software. Die Mindestanforderungen an die Dokumentation waren: ein neurochirurgischen Arztbrief und ein Labor, welches mindestens an zwei verschiedenen Tagen erhoben wurde.

Von den Patienten waren 337 männlich (65,4%) und 178 weiblich (34,6%). Im CT zeigten 32,4% einen stabilen Befund und 17,3% einen progressiven Befund.

3.1.1 Einfluss des Alters

Das mittlere Alter der Patienten mit schwerem SHT betrug 57 Jahre. Somit waren diese im Durchschnitt jünger als diejenigen mit mildem (67 Jahre) ($p = 0,000$) und moderatem SHT (69 Jahre) ($p = 0,003$) (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Altersverteilung abhängig von Schweregrad des SHT.

	N	M	SD	Std.-Fehler	95% KI des Mittelwerts		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
leicht	291	66,85	17,420	1,021	64,84	68,86	17	93
moderat	31	68,61	18,359	3,297	61,88	75,35	16	91
schwer	193	56,82	20,403	1,469	53,92	59,72	18	99
Gesamt	515	63,20	19,261	,849	61,53	64,87	16	99

Es wurde eine ANOVA mit einer anschließenden Bonferroni-Korrektur als Post-hoc-Test gerechnet, um zu bestimmen, ob die Mittelwertunterschiede des Alters zwischen den SHT-Subgruppen signifikant sind. Da im Levene-Test keine Varianzgleichheit angenommen werden durfte (s. Tabelle 2), wurde statt der ANOVA ein Welch-Test berechnet (s. Tabelle 3), welcher signifikant war. Somit liegt ein Mittelwertunterschied des Alters zwischen den drei Stufen des SHT-Schweregrads vor. Die Bonferroni-Korrektur als post-hoc-Test ergab eine signifikante Mittelwertdifferenz zwischen schwerem und leichtem SHT ($p < 0,001$) und zwischen schwerem und moderatem SHT ($p = 0,003$) (s. Tabelle 4).

Tabelle 2: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
Alter	Basiert auf dem Mittelwert	5,242	2	512	,006
	Basiert auf dem Median	5,907	2	512	,003
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	5,907	2	509,006	,003
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	5,676	2	512	,004

Tabelle 3: Welch-Test für Mittelwertunterschiede des Alters

	Statistik ^a	df1	df2	Sig.
Welch	16,689	2	82,357	,000

a. Asymptotisch F-verteilt

Tabelle 4: Bonferroni-Test mit Alter als abhängiger Variable.

(I) Schweregrad SHT	(J) Schweregrad SHT	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.	95% KI	
					Unter- grenze	Ober- grenze
leicht	moderat	-1,76	3,523	1,000	-10,22	6,70
	schwer	10,03*	1,731	,000	5,88	14,19
moderat	leicht	1,761	3,523	1,000	-6,70	10,22
	schwer	11,79*	3,608	,003	3,13	20,46
schwer	leicht	-10,03*	1,731	,000	-14,19	-5,88
	moderat	-11,79*	3,608	,003	-20,46	-3,13

*. Die Mittelwertdifferenz ist in Stufe 0.05 signifikant.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zur Altersverteilung im Kollektiv zum Aufnahmezeitpunkt

	Alter
Mittelwert	63,2
Median	68
Standardabweichung	19,26
Minimum	16
Maximum	99
Quantil 1	49
Quantil 2	68
Quantil 3	78

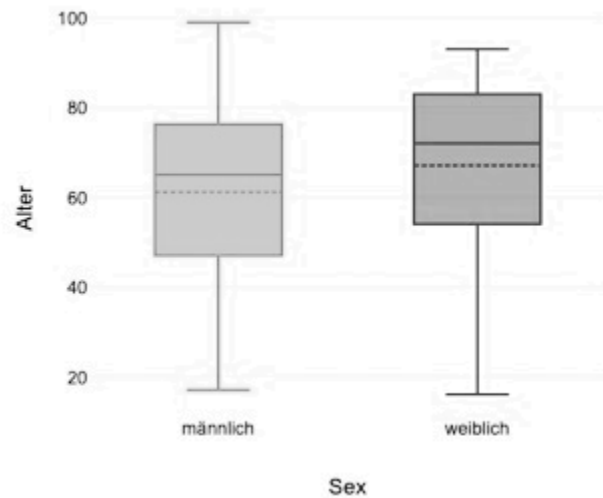


Abbildung 4: Verteilung des Alters nach Jahren zum Aufnahmezeitpunkt, Vergleich der Geschlechter

3.1.2 Einfluss des Geschlechts

Es wurde ein Mann-Whitney U-Test durchgeführt, da die Daten nicht normalverteilt waren. Exemplarisch ist der Test auf Normalverteilung für den LOS angegeben (s. Tabelle 6). Da der Kolmogorov-Smirnov-Index signifikant geworden ist, darf nicht von Normalverteilung ausgegangen werden. Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf den LOS, die Anzahl an NCOP, den GCS, sowie die Summe an Komplikationen (s. Tabelle 7).

Tabelle 6: Test auf Normalverteilung

	Sex	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
LOS	männlich	,161	337	,000	,832	337	,000
	weiblich	,162	178	,000	,862	178	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

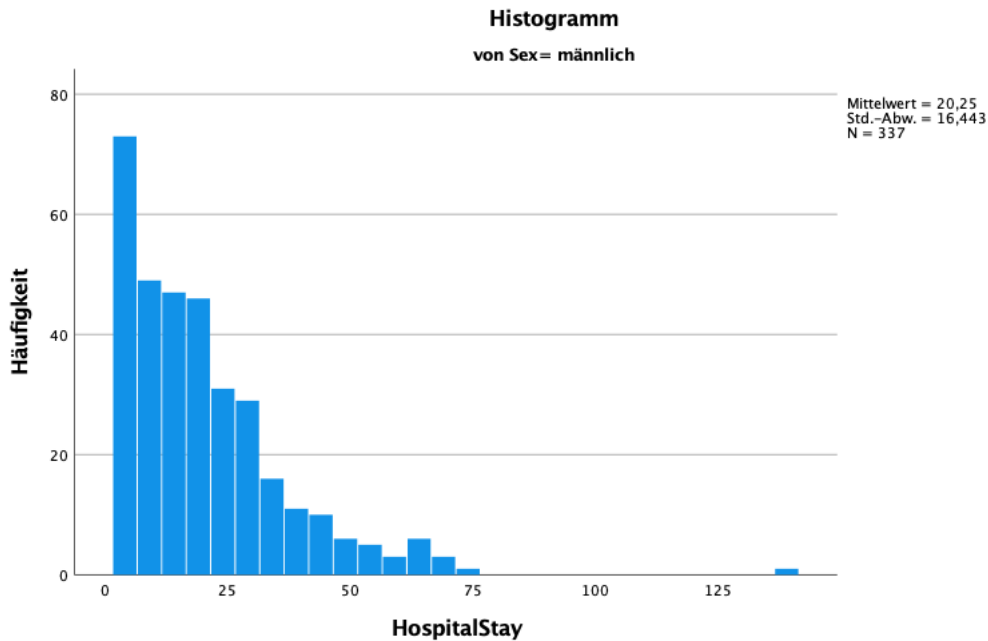


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des LOS bei männlichen Patienten

Tabelle 7: Mann-Whitney U-Test für Komplikationen geschlechterabhängig

Summe Komplikationen	Median Gesamtkollektiv	Median weiblich	Median männlich	p-Wert
LOS	16,0	14,5	16,0	0,095
NCOP	0,0	0,0	0,0	0,295
GCS	14,0	14,0	14,0	0,436
Komplikationen	0,0	0,0	0,0	0,325

3.1.3 Risikofaktoren und Komplikationen

Von den 515 Patienten litten 167 an einer arteriellen Hypertonie, 104 an einer arteriellen Verschlusskrankheit und 63 an einem Diabetes mellitus. 62 Patienten nahmen eine zelluläre und 52 eine plasmatische Gerinnungshemmung ein.

Bei 28,3 % der Patienten kam es zu einer, bei 11,3% zu zwei und bei 1,0% zu drei extrakraniellen Komplikationen. Die Anzahl der Komplikationen korreliert auf einem hochsignifikanten Niveau ($p = 0,001$) mit zahlreichen Variablen. Hierzu zählen das Alter ($r = 0,148$), der Schweregrad des SHT ($r = 0,232$), die Summe der AK ($r = 0,165$), die Summe der KV-RF ($r = 0,151$), der LOS ($r = 0,455$), der First mRS ($r = 0,286$) und der Last mRS ($r = 0,352$) (vgl. Tabelle 8).

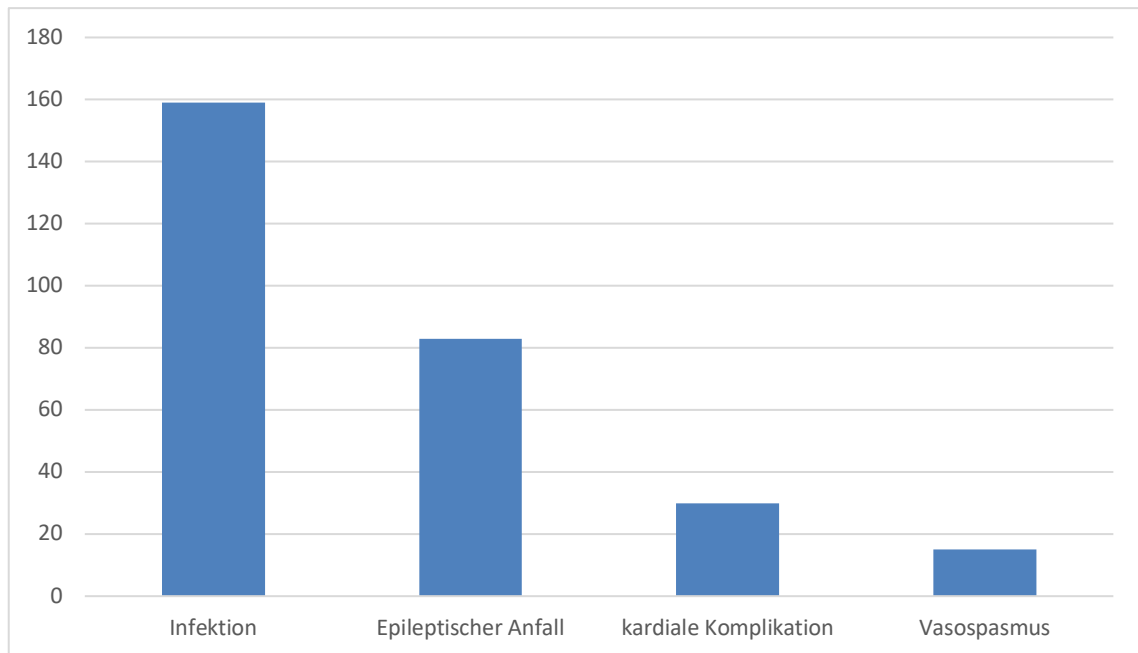


Abbildung 6: Häufigkeit verschiedener Komplikationen

3.2 Klinisches Outcome

3.2.1 Korrelationsanalyse

Um einen besseren Überblick über die intervallskalierten Daten zu erhalten, wurde eine bivariate nichtparametrische Korrelation nach Spearman durchgeführt. Es wird nach Cohen (1988) von einer schwachen Korrelation ab $r = 0,1$ ausgegangen, von einer mittleren Korrelation ab $r = 0,3$ und von einer starken Korrelation bei $r > 0,5$. Hierbei korrelierte der LOS auf einem mittleren Niveau mit dem ersten mRS-Wert, der Summe der Komplikationen, sowie invers mit dem GCS. Das Alter korrelierte mittelstark mit der Summe der KV-RF und stark mit der Summe der AK. Der GCS zeigte eine starke inverse Korrelation mit dem ersten mRS-Wert, sowie eine mittlere inverse Korrelation mit dem letzten mRS-Wert (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho

		Alter	LOS	GCS	Summe AK	Summe KV-RF	First mRS	Last mRS	Summe Komplikationen
Alter	r	1,000	-,030	,206**	,357**	,504**	-,117**	,165**	,148**
	Sig.	.	,494	,000	,000	,000	,008	,000	,001
	N	515	515	515	515	515	515	515	515
LOS	r	-,030	1,000	-,420**	,048	,095*	,393**	,308**	,455**
	Sig.	,494	.	,000	,279	,032	,000	,000	,000
	N	515	515	515	515	515	515	515	515
GCS	r	,206**	-,420**	1,000	,087*	,069	-,813**	-,423**	-,278**
	Sig.	,000	,000	.	,048	,116	,000	,000	,000
	N	515	515	515	515	515	515	515	515
Summe AK	r	,357**	,048	,087*	1,000	,341**	-,055	,153**	,165**
	Sig.	,000	,279	,048	.	,000	,210	,000	,000
	N	515	515	515	515	515	515	515	515
Summe KV-RF	r	,504**	,095*	,069	,341**	1,000	-,037	,201**	,151**
	Sig.	,000	,032	,116	,000	.	,405	,000	,001
	N	515	515	515	515	515	515	515	515
First mRS	r	-,117**	,393**	-,813**	-,055	-,037	1,000	,603**	,286**
	Sig.	,008	,000	,000	,210	,405	.	,000	,000
	N	515	515	515	515	515	515	515	515
Last mRS	r	,165**	,308**	-,423**	,153**	,201**	,603**	1,000	,352**
	Sig.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	515	515	515	515	515	515	515	515
Summe Komplika- tionen	r	,148**	,455**	-,278**	,165**	,151**	,286**	,352**	1,000
	Sig.	,001	,000	,000	,000	,001	,000	,000	.
	N	515	515	515	515	515	515	515	515

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.2.2 Mortalität

3.2.2.1 Mortalität abhängig von der Summe der intrakraniellen Blutungen

Es wurde ein Binomialtest der Mortalität abhängig von der Summe der intrakraniellen Blutungen gegen den Erwartungswert 0,04, welcher der Mortalität der Patienten entsprach, die nur eine tSAB hatten, durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass alle Patienten

mit zusätzlichen Blutungen eine signifikant höhere Mortalität als die Vergleichsgruppe mit einer tSAB hatten. Einzige Ausnahme stellten die beiden Patienten mit fünf Blutungen da, da in dieser Gruppe die Fallzahlen zu gering waren, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Test auf Binomialverteilung der Mortalität anhand der Summe der Blutungen

Summe Blutungen	Mortalität	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
1	nicht gestorben	113	,96	,96	,512 ^a
	gestorben	5	,04		
	gesamt	118	1,00		
2	nicht gestorben	173	,92	,96	,009 ^a
	gestorben	15	,08		
	gesamt	188	1,00		
3	nicht gestorben	141	,82	,96	,000 ^a
	gestorben	30	,18		
	gesamt	171	1,00		
4	nicht gestorben	28	,78	,96	,000 ^a
	gestorben	8	,22		
	gesamt	36	1,00		
5	nicht gestorben	1	,50	,96	,078 ^a
	gestorben	1	,50		
	gesamt	2	1,00		

3.2.2.2 Mortalität abhängig vom SHT-Schweregrad

Es wurde zudem ein Binomialtest der Mortalität abhängig vom SHT-Schweregrad gegen den Erwartungswert 0,04, welcher der Mortalität der Patienten entsprach, die ein mildes SHT hatten, durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass alle Patienten mit moderatem und schwerem SHT eine signifikant höhere Mortalität, als die Vergleichsgruppe mit einem mildem SHT hatten (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Test auf Binomialverteilung der Mortalität zwischen den verschiedenen Stufen des SHT-Schweregrades

Schweregrad SHT	Mortalität	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
leicht	nicht gestorben	278	,96	,96	,382 ^a
	gestorben	13	,04		
	gesamt	291	1,00		
moderat	nicht gestorben	24	,77	,96	,000 ^a
	gestorben	7	,23		
	gesamt	31	1,00		
schwer	nicht gestorben	154	,80	,96	,000 ^a
	gestorben	39	,20		
	gesamt	193	1,00		

3.2.2.3 Mortalität abhängig vom Vorliegen einer Hyponatriämie

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mortalität zwischen den beiden Gruppen (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Test auf Binomialverteilung für Mortalität abhängig vom Vorliegen einer Hyponatriämie

Natrium	Mortalität	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
keine Hyponatriämie	nicht gestorben	362	,89	,89	,453 ^a
	gestorben	46	,11		
	gesamt	408	1,00		
Hyponatriämie	nicht gestorben	94	,88	,89	,396 ^a
	gestorben	13	,12		
	gesamt	107	1,00		

3.2.2.4 Mortalität abhängig vom Vorliegen einer Hypernatriämie

Patienten mit Hypernatriämie hatten mit 26% eine signifikant höhere Mortalität als Patienten ohne Hypernatriämie, welche eine Mortalität von 7% hatten (s. Tabelle 12)

Tabelle 12: Binomialtest für Mortalität abhängig vom Vorliegen einer Hypernatriämie

Natrium	Mortalität	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
keine Hypernatriämie	nicht gestorben	363	,93	,93	,453
	gestorben	26	,07		
		389	1,00		
Hypernatriämie	nicht gestorben	93	,74	,93	,000 ^a
	gestorben	33	,26		
		126	1,00		

3.2.3 Ausprägungsgrad einer Behinderung anhand des mRS-Wertes

3.2.3.1 Initialer mRS-Wert

Patienten mit leichtem SHT hatten initial in 39,2% der Fälle einen mRS von mindestens zwei. Die moderate (83,9%; $p < 0,001$) und schwere Subgruppe (99,5; $p < 0,001$) zeigten signifikant häufiger ein substanzielles neurologisches Defizit (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Test auf Binomialverteilung des initialen mRS-Wertes zwischen des SHT-Gruppen

Schweregrad TBI	initialer mRS	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
leicht	≥ 2	114	,392	,392	,522
	0 oder 1	177	,608		
	gesamt	291	1,000		
moderat	≥ 2	26	,839	,392	,000
	0 oder 1	5	,161		
	gesamt	31	1,000		
schwer	≥ 2	192	,995	,392	,000
	0 oder 1	1	,005		
	gesamt	193	1,000		

3.2.3.2 Entwicklung des mRS-Wertes

Bei leichtem SHT nahm der prozentuelle Anteil von Patienten mit einem mRS-Wert von mindestens zwei nicht-signifikant auf 34,7% ab ($p = 0,065$) (s. Tabelle 14), bei moderatem SHT signifikant auf 58,1% ($p = 0,001$) (s. Tabelle 15). Bei schwerem SHT reduzierte er sich signifikant auf 71,5% ($p < 0,001$) (s. Tabelle 16).

Tabelle 14: Test auf Binomialverteilung des mRS-Wertes bei leichtem SHT

	Kategorie	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
initialer mRS	0 oder 1	177	,608	,608	,522
	≥ 2	114	,392		
		291	1,000		
letzter mRS	0 oder 1	190	,653	,608	,065
	≥ 2	101	,347		
		291	1,000		

Tabelle 15: Test auf Binomialverteilung des mRS-Wertes bei moderatem SHT

	mRS	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
initialer mRS	≥ 2	26	,839	,839	,573 ^b
	0 oder 1	5	,161		
		31	1,000		
letzter mRS	≥ 2	18	,581	,839	,001 ^b
	0 oder 1	13	,419		
		31	1,000		

Tabelle 16: Test auf Binomialverteilung des mRS-Wertes bei schwerem SHT

	Kategorie	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
initialer mRS	≥ 2	192	,995	,995	,620 ^b
	0 oder 1	1	,005		
		193	1,000		
letzter mRS	≥ 2	138	,715	,995	,000 ^b
	0 oder 1	55	,285		
		193	1,000		

3.2.3.3 Mittelwertdifferenz zwischen initialem und letztem mRS in Abhängigkeit vom Schweregrad des SHT

Die Mittelwerte des mRS-Wertes nehmen mit zunehmender Schwere des SHT zu (s. Tabelle 18). Um eine genauere Aussage über die Effektgröße der Veränderung des mRS-Wertes in Abhängigkeit vom Schweregrad des SHT zu erhalten, wurde der t-Test bei gepaarten Stichproben gewählt. Zuerst wurde die Voraussetzung auf Normalverteilung geprüft, welche nicht vorlag (s. Tabelle 17). Da der Datensatz aber mehr als 30 Patienten enthält, wurde trotzdem der t-Test durchgeführt (Jürgen Bortz, 2010). Es zeigte sich, dass nur bei den Patienten mit schwerem SHT ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte vorlag ($p < 0.001$) (s. Tabelle 19). Dieser Unterschied ist auch von praktischer Relevanz, da die Effektstärke nach Cohen bei 0,884 lag (s. Tabelle 20) und man ab 0,8 von einem starken Effekt spricht (Cohen, 1988).

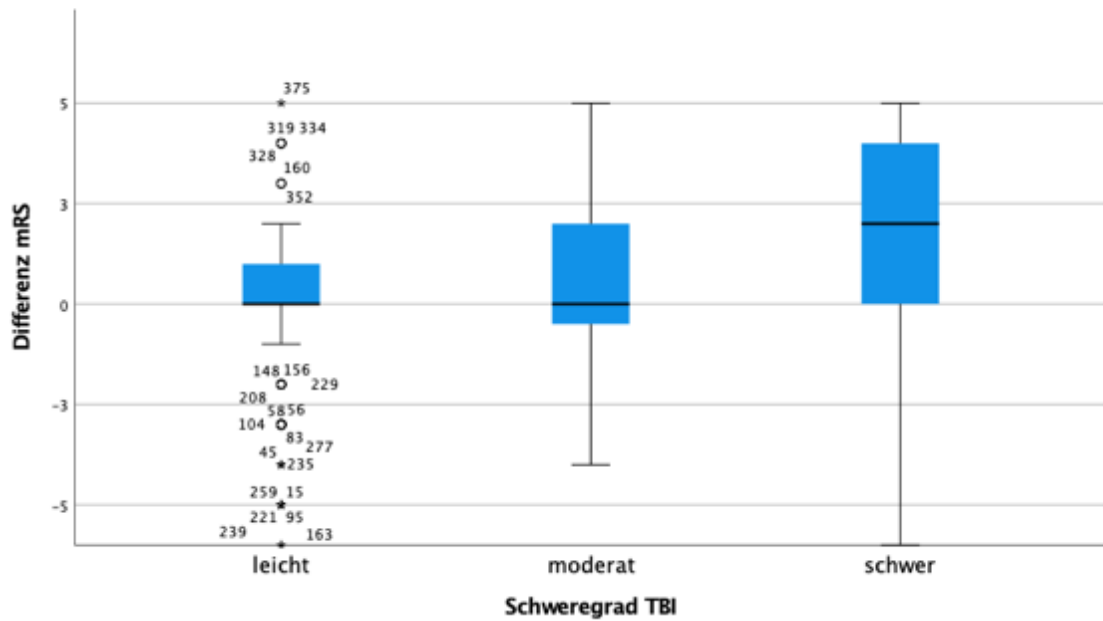


Abbildung 7: Box-Whisker-Blot für Differenz zwischen erstem und letztem mRS-Wert, Schweregrad des SHT

Tabelle 17: Test auf Normalverteilung der Differenz zwischen erstem und letztem mRS-Wert

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Differenz mRS	,195	515	,000	,914	515	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung des mRS gruppiert nach SHT-Schweregrad.

Schweregrad SHT		M	N	SD	SEM
leicht	First mRS	1,68	291	1,399	,082
	Last mRS	1,57	291	1,778	,104
moderat	First mRS	3,35	31	1,473	,265
	Last mRS	2,90	31	2,315	,416
schwer	First mRS	4,92	193	,449	,032
	Last mRS	3,13	193	2,003	,144

Tabelle 19: t-Test bei verbundenen Stichproben zwischen erstem und letztem mRS, gruppiert nach SHT-Schweregrad

Schweregrad SHT		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		M	SD	SEM	95% KI der Differenz				
					Unterer Wert				Oberer Wert
leicht	First mRS – Last mRS	,103	1,330	,078	-,050	,257	1,322 290	,187	
moderat	First mRS – Last mRS	,452	2,263	,407	-,379	1,282	1,111 30	,275	
schwer	First mRS – Last mRS	1,782	2,017	,145	1,496	2,069	12,278 192	,000	

Tabelle 20: Effektgröße der Mittelwertunterschiede, gruppiert nach SHT Schweregrad

Schweregrad SHT			Standardisierter ^a	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
leicht	First mRS - Last-mRS	Cohen's d	1,330	,078	-,038	,193
		Hedges' Korrektur	1,332	,077	-,038	,192
moderat	First mRS - Last-mRS	Cohen's d	2,263	,200	-,158	,554
		Hedges' Korrektur	2,292	,197	-,156	,547
schwer	First mRS - Last-mRS	Cohen's d	2,017	,884	,717	1,049
		Hedges' Korrektur	2,021	,882	,715	1,047

a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.

Cohen's d verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe der Mittelwertdifferenz.

Hedges' Korrektur verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe der Mittelwertdifferenz und einen Korrekturfaktor.

3.2.3.4 Mittelwertdifferenz zwischen initialem und letztem mRS in Abhängigkeit vom Geschlecht

Es zeigte sich, dass sowohl bei weiblichen als auch bei männlichem Geschlecht ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen initialem und letztem mRS vorlag ($p < 0,001$) (s. Tabelle 22). Die Effektstärke nach Cohen entsprach hier jedoch nur einem schwachen Effekt, da das Cohen's d 0,393 bei Frauen und 0,429 bei Männern betrug (Cohen, 1988) (s. Tabelle 23).

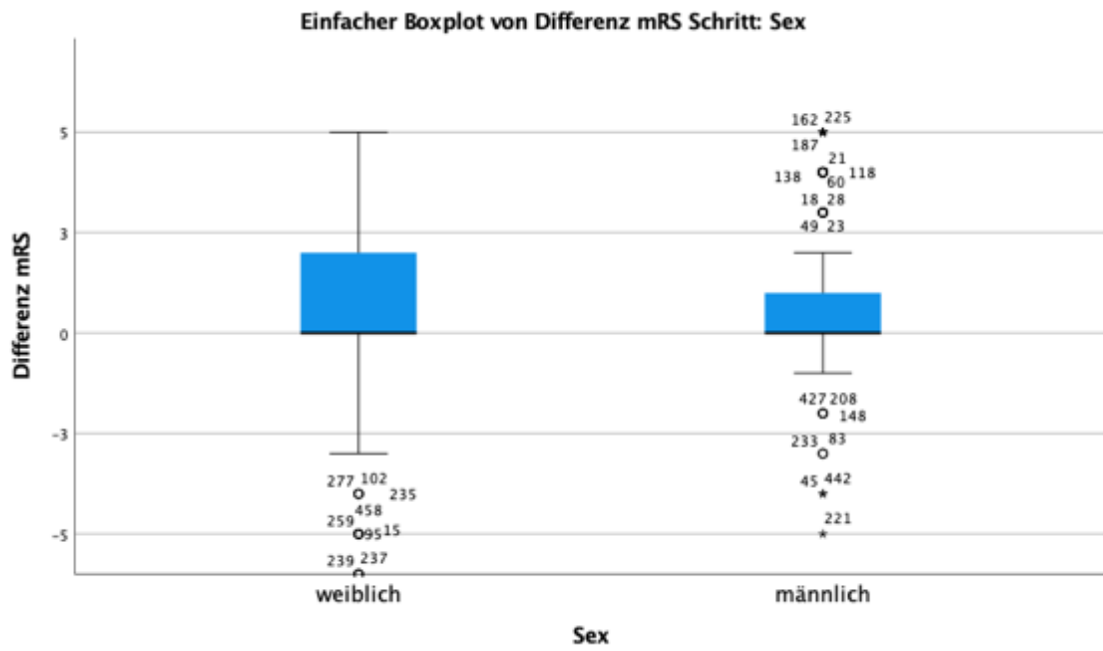


Abbildung 8: Differenz des mRS-Wertes zwischen erstem und letztem mRS-Wert, Geschlecht

Tabelle 21: Mittelwert und Standardabweichung des mRS gruppiert nach Geschlecht.

Geschlecht		M	N	SD	SEM
weiblich	First mRS	3,05	337	1,927	,105
	Last mRS	2,30	337	2,059	,112
männlich	First mRS	2,88	178	1,906	,143
	Last mRS	2,12	178	2,012	,151

Tabelle 22: t-Test bei verbundenen Stichproben zwischen erstem und letztem mRS, gruppiert nach Geschlecht

Geschlecht		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		M	SD	SEM	95% KI der Diff.				
		Unterer Wert		Oberer Wert					
weiblich	First mRS – Last mRS	,751	1,909	,104	,546	,955	7,218	336	,000
männlich	First mRS – Last mRS	,758	1,767	,132	,497	1,020	5,727	177	,000

Tabelle 23: Effektgröße der Mittelwertunterschiede, gruppiert nach Geschlecht

Sex	Paaren	First mRS – Last mRS	Cohen's d Hedges' Korrektur	Standardisierter ^a	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall	
						Unterer Wert	Oberer Wert
weiblich	1	First mRS – Last mRS	Cohen's d	1,909	,393	,282	,504
			Hedges' Korrektur	1,912	,393	,282	,503
männlich	1	First mRS – Last mRS	Cohen's d	1,767	,429	,275	,582
			Hedges' Korrektur	1,771	,428	,275	,581

a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.

Cohen's d verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe der Mittelwertdifferenz.

Hedges' Korrektur verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe der Mittelwertdifferenz und einen Korrekturfaktor.

3.2.3.5 Mittelwertdifferenz zwischen initialem und letztem mRS in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Nur bei den Patienten unter 68 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen initialem und letzten mRS ($p < 0,001$) (s. Tabelle 25). Das Cohen's d betrug 0,749 (s. Tabelle 26), was einem mittleren Effekt entspricht (Cohen, 1988).

Tabelle 24: Mittelwert und Standardabweichung des mRS gruppiert nach Altersgruppen.

Alter		M	N	SD	SEM
16-67	First mRS	3,19	252	1,943	,122
	Lastm RS	1,87	252	1,894	,119
68-100	First mRS	2,80	263	1,880	,116
	LastmRS	2,59	263	2,120	,131

Tabelle 25: t-Test bei verbundenen Stichproben zwischen erstem und letztem mRS, gruppiert nach Altersgruppen.

Alter		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		M	SD	SEM	95% KI der Differenz				
		Unterer Wert		Oberer Wert					
16-67	First mRS – Last mRS	1,325	1,769	,111	1,106	1,545	11,895	251	,000
68-100	First mRS – Last mRS	,205	1,781	,110	-,011	,422	1,870	262	,063

Tabelle 26: Effektgröße der Mittelwertunterschiede, gruppiert nach Altersgruppen

Alter			Standardisierer ^a	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
16-67	First mRS - Last	Cohen's d	1,769	,749	,609	,888
	mRS	Hedges' Korrektur	1,771	,748	,608	,887
68-100	First mRS - Last	Cohen's d	1,781	,115	-,006	,236
	mRS	Hedges' Korrektur	1,783	,115	-,006	,236

a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.

Cohen's d verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe der Mittelwertdifferenz.

Hedges' Korrektur verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe der Mittelwertdifferenz und einen Korrekturfaktor.

3.2.4 Anzahl der neurochirurgischen Eingriffe

Von den 515 Patienten wurde bei 222 (43,1%) mindestens eine NCOP erforderlich. Patienten mit schwerem SHT mussten in 77,2% mindestens einmal operiert werden. Dies war signifikant häufiger als bei Patienten mit leichtem (21,0%; $p < 0,001$) und moderatem SHT (38,7%; $p < 0,001$) (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit von NC-Operationen abhängig vom SHT- Schweregrad

Schweregrad SHT	Anzahl NCOP	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
leicht	≥ 1	61	,210	,772	,000
	0	230	,790		
		291	1,000		
moderat	≥ 1	12	,387	,772	,000
	0	19	,613		
		31	1,000		
schwer	≥ 1	149	,772	,772	,540
	0	44	,228		
		193	1,000		

a. Nach der alternativen Hypothese ist der Anteil der Fälle in der ersten Gruppe $< ,772$.

3.2.5 Elektrolytentgleisungen

3.2.5.1 Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie kam bei 107 von 515 Patienten vor, beziehungsweise trat in 20,8% der Fälle auf. Sowohl bei Patienten mit moderatem (29,0%; $p = 0,027$) als auch mit schwerem SHT (29,0%; $p < 0,001$) kam es signifikant häufiger zu einer Hyponatriämie als bei Patienten mit leichtem SHT (s. Tabelle 28).

Der LOS war bei Patienten mit Hyponatriämie ($M = 28,50$) länger als bei Patienten mit normalen Serumnatriumwerten ($M = 16,96$) (s. Tabelle 29).

Diese Mittelwertdifferenz war auch statistisch signifikant ($p < 0,001$) (s. Tabelle 30).

Cohen's d betrug 0,774, was einem mittelstarken Effekt entspricht (Cohen, 1988) (s. Tabelle 31).

Tabelle 28: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit einer Hyponatriämie abhängig vom SHT-Schweregrad

SHT-Grad	Natrium	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
leicht	niedrig	42	,144	,144	,519
	normal	249	,856		
	Gesamt	291	1,000		
moderat	niedrig	9	,290	,144	,027
	normal	22	,710		
	Gesamt	31	1,000		
schwer	niedrig	56	,290	,144	,000 ^a
	normal	137	,710		
	Gesamt	193	1,000		

Tabelle 29: Deskriptive Statistik zum LOS in Abhängigkeit des Serumnatriums.

	Natrium	N	M	SD	SEM
LOS	normal	408	16,96	14,522	,719
	niedrig	107	28,50	16,386	1,584

Tabelle 30: t-Test des LOS in Abhängigkeit des Serumnatriums.

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit					
		F	Sig.	df	Sig. (2- seitig)	MD	Stan- dard- fehler- diff.	95% KI der Diff.	
								Unterer Wert	Oberer Wert
LOS	Varianzen sind gleich	4,462	,035	513	,000	-11,549	1,621	-14,734	-8,364
	Varianzen sind nicht gleich			152,47 7	,000	-11,549	1,740	-14,986	-8,112

Tabelle 31: Effektgröße der Hyponatriämie auf den LOS

				95% Konfidenzintervall	
		Standardisierer ^a	Punktschätzung	Unterer Wert	Oberer Wert
LOS	Cohen's d	14,926	-,774	-,991	-,555
	Hedges' Korrektur	14,948	-,773	-,990	-,554
	Glass' Delta	16,386	-,705	-,936	-,470

a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.

Cohen's d verwendet die zusammengefasste Standardabweichung.

3.2.5.2 Hybernatriämie

Zu einer Hybernatriämie kam es bei 126 Patienten (24,5%). Sie trat bei schwerem SHT in 45,6% der Fälle auf, womit sie signifikant häufiger beim schweren als beim moderaten (12,9%; $p < 0,001$) oder leichten SHT (11,7%; $p < 0,001$) ist (s. Tabelle 32).

Tabelle 32: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit einer Hypernatriämie abhängig vom SHT-Schweregrad

SHT-Grad	Natrium	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
leicht	erhöht	34	,117	,456	,000
	normal	257	,883		
	gesamt	291	1,000		
moderat	erhöht	4	,129	,456	,000
	normal	27	,871		
	gesamt	31	1,000		
schwer	erhöht	88	,456	,456	,529
	normal	105	,544		
	gesamt	193	1,000		

Der LOS war bei Patienten mit Hypernatriämie ($M = 29,79$) länger als bei Patienten mit normalen Serumnatriumwerten ($M = 15,97$) (s. Tabelle 33).

Patienten mit Hyponatriämie hatten einen signifikant längeren LOS als Patienten ohne Hyponatriämie ($p < 0.001$) (s. Tabelle 34). Das Cohen's d betrug 0,955, was einem starken Effekt entspricht (s. Tabelle 35) (Cohen, 1988).

Tabelle 33: Deskriptive Statistik zum LOS in Abhängigkeit des Serumnatriums.

	Natrium	N	M	SD	SEM
LOS	normal	389	15,97	13,805	,700
	erhöht	126	29,79	16,366	1,458

Tabelle 34: t-Test des LOS in Abhängigkeit des Serumnatriums

	Levene-Test		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehlerdiff.	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Unterer Wert	Oberer Wert
LOS Varianzen sind gleich	8,644	,003	-	513	,000	-13,819	1,483	-16,733	-10,905
Varianzen sind nicht gleich			-	186,065	,000	-13,819	1,617	-17,010	-10,629

Tabelle 35: Effektgröße der Hypernatriämie auf den LOS

		Standardisierer ^a	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
LOS	Cohen's d	14,471	-,955	-1,164	-,745
	Hedges' Korrektur	14,492	-,954	-1,162	-,744
	Glass' Delta	16,366	-,844	-1,070	-,617

a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.
Cohen's d verwendet die zusammengefasste Standardabweichung.

3.2.5.3 Hypokaliämie

Eine Hypokaliämie kam bei 28 Patienten (5,4%) vor. Die Häufigkeit des Auftretens einer Hypokaliämie war beim schwerem ($p = 0,916$) und moderatem SHT ($p = 0,581$) nicht größer als beim leichten SHT (s. Tabelle 36).

Tabelle 36: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie abhängig vom SHT-Schweregrad

SHT-Grad	Kalium	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
leicht	erniedrigt	18	,062	,062	,338
	normal	273	,938		
	gesamt	291	1,000		
moderat	erniedrigt	2	,065	,062	,581
	normal	29	,935		
	gesamt	31	1,000		
schwer	erniedrigt	8	,041	,062	,916
	normal	185	,959		
	gesamt	193	1,000		

3.2.5.4 Hyperkaliämie

Eine Hyperkaliämie trat bei 24 Patienten (4,7%) auf. Sie war nicht häufiger beim moderatem ($p = 0,999$) oder schwerem SHT ($p = 0,101$) als beim leichten SHT (s. Tabelle 37).

Tabelle 37: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit einer Hyperkaliämie abhängig vom SHT-Schweregrad

SHT-Grad	Kalium	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (1-seitig)
leicht	erhöht	12	,041	,041	,533
	normal	279	,959		
	gesamt	291	1,000		
moderat	erhöht	0	,000	,041	,999
	normal	31	1,000		
	gesamt	31	1,000		
schwer	erhöht	12	,062	,041	,101
	normal	181	,938		
	gesamt	193	1,000		

3.2.6 Einfluss von Elektrolytentgleisungen

3.2.6.1 Hyponatriämie

Als Risikofaktoren wurde im Gesamtkollektiv ohne signifikante Gruppenunterschiede bei 167 Patienten eine aHT, bei 63 ein DM, bei 104 eine aVK und bei 30 eine kardiale Komplikation festgestellt (s. Tabelle 38).

Signifikante Zusammenhänge zwischen einer Hyponatriämie und Komplikationen wurden beim Auftreten einer Infektion und eines epileptischen Anfalls im Chi-Quadrat-Test festgestellt. Die Effektstärke war aber sowohl für die Infektion (Cramér's $V = 0,17$), als auch den epileptischen Anfall (Cramér's $V = 0,14$) nur gering (Cohen, 1988). Exemplarisch wird die Kreuztabelle und die Berechnung für Cramer-V für die Patienten mit aHT gezeigt (s. Tabelle 39). So hatten 40 der 107 Patienten (37,4%) mit Hyponatriämie auch einen aHT, sowie 127 der 408 Patienten (31,1%) mit normalen Natriumwerten einen aHT. Somit muss die Alternativhypothese, dass ein Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und aHT besteht, auf dem Signifikanzniveau $p = 0,05$ verworfen werden, da die Signifikanz im Chi-Quadrat-Test 0,219 beträgt (s. Tabelle 40).

Tabelle 38: Chi-Quadrat-Test für Hyponatriämie

Komplikation, RF	Hyponatriämie	%	Keine Hyponatriämie	%	Chi2-Test
aHT	40	37,4	127	31,1	0,22
DM	12	8,9	51	14,3	0,72
aVK	27	25,2	77	18,9	0,15
Kardiale Komplikation	7	7,6	23	7,2	0,96
Infektion	49	45,8	110	27,0	0,00
Epileptischer Anfall	29	27,4	54	14,2	0,00
Zelluläre AK	20	18,7	42	10,3	0,18
Plasmatische AK	13	12,1	39	10,6	0,43

Tabelle 39: Kreuztabelle für aHT und Hyponatriämie

aHT	Anzahl				Gesamt
	Natrium				
	normal	prozentual	erniedrigt	prozentual	
kein aHT	281	68,9%	67	62,6%	348
aHT	127	31,1%	40	37,4%	167
Gesamt	408	100%	107	100%	515

Tabelle 40: Chi-Quadrat-Test für aHT

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,514 ^a	1	,219		
Kontinuitätskorrektur ^b	1,242	1	,265		
Likelihood-Quotient	1,488	1	,223		
Exakter Test nach Fisher				,246	,133
Zusammenhang linear-mit-linear	1,511	1	,219		
Anzahl der gültigen Fälle	515				

Tabelle 41: Cramer-V für aHT

	Wert	Näherungsweise Signifi- kanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,054
	Cramer-V	,054
Anzahl der gültigen Fälle	515	

3.2.6.2 Hypernatriämie

Bei der Hypernatriämie zeigten sich für die aHT, den DM und die aVK keine signifikanten Zusammenhänge im Chi-Quadrat-Test (s. Tabelle 42).

Für die Patienten mit einer kardialen Komplikation (Cramér's $V = 0,18$), einem erhöhten Kreatininspiegel (Cramér's $V = 0,20$), sowie einer Infektion (Cramér's $V = 0,29$) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit schwachem Effekt (Cohen, 1988).

Tabelle 42: Chi-Quadrat-Test für Hypernatriämie

Risikofaktoren	Hypernatriämie	%	Keine Hypernatriämie	%	Chi2-Test
aHT	39	31,0	128	32,9	0,68
DM	15	11,9	48	9,3	0,90
aVK	29	23,0	75	19,3	0,36
Kardiale Komplikation	17	14,8	13	4,3	<0,001
Infektion	69	54,8	90	23,1	<0,001
Epileptischer Anfall	25	20,3	58	15,9	0,36
Zelluläre AK	17	13,5	45	8,7	0,56
Plasmatische AK	15	11,9	37	7,2	0,44
Erhöhtes Kreatinin	32	25,4	37	9,5	<0,001

Der Chi-Quadrat-Test konnte für Elektrolytstörungen des Kaliums nicht durchgeführt werden, da nicht jede Zelle eine Häufigkeit von mindestens fünf hätte.

3.2.7 Binomiale logistische Regression

3.2.7.1 Hyponatriämie

Eine binomiale logistische Regression wurde berechnet, um zu überprüfen, inwieweit die Faktoren Vasospasmus, LOS, Anzahl der NCOP, erhöhtes Kreatinin, Schweregrad des SHT, Summe der Komplikationen und das Vorliegen eines IVH zur Entwicklung einer Hyponatriämie beitragen. Das Regressionsmodell war statistisch signifikant - $\chi^2(7) = 59,28$ $p < .001$ - mit einer schlechten Varianzaufklärung, da Nagelkes $R^2 = .192$ betrug (Bombach et al., 2013). Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 80,2% mit einer Sensitivität von 17,8% und einer Spezifität von 96,6% (s. Tabelle 43). Von den sieben Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, waren zwei signifikant: LOS ($p = 0,001$) und die Anzahl der NCOP ($p = 0,032$). Die Odds Ratio (OR) für die Entwicklung einer Hyponatriämie bei einer Verlängerung des LOS um einen Tag war 1,028, für jede zusätzliche NCOP lag sie bei 1,325 (s. Tabelle 44). Die Korrelationen zwischen den Prädiktoren war in einer Korrelationsmatrix gering ($r < .70$), was darauf hindeutet, dass Multikollinearität die Analyse nicht konfundiert hat.

Tabelle 43: Klassifizierungstabelle für die Vorhersage einer Hyponatriämie

		Beobachtet	Vorhergesagt		
			Natrium		Prozentsatz der Richtigen
Schritt 1	Natrium	normal	normal	erniedrigt	
				erniedrigt	394
			88	19	17,8
Gesamtprozentsatz					80,2

Tabelle 44: Variablen in der Gleichung der binomialen logistischen Regression mit Hyponatriämie als abhängige Variable

		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	Kein Vasospasmus	,776	,792	,961	1	,327	2,174	,460	10,269
	LOS	,028	,009	10,521	1	,001	1,028	1,011	1,046
	Anzahl NCOP	,281	,131	4,621	1	,032	1,325	1,025	1,712
	Erhöhtes Kreatinin	,673	,389	2,993	1	,084	1,959	,914	4,199
	Schweregrad SHT	,070	,136	,269	1	,604	1,073	,822	1,400
	Komplikationen	,294	,160	3,373	1	,066	1,341	,980	1,834
	Kein IVH	-,229	,330	,481	1	,488	,796	,417	1,518
	Konstante	-3,691	,924	15,959	1	,000	,025		

3.2.7.2 Hybernatriämie

Eine binomiale logistische Regression wurde berechnet, um zu überprüfen, inwieweit die Faktoren Vasospasmus, LOS, Anzahl der NCOP, erhöhtes Kreatinin, Schweregrad des SHT, Summe der Komplikationen und das Vorliegen eines IVH mit der Entwicklung einer Hybernatriämie assoziiert sind. Das Regressionsmodell war statistisch signifikant - $\chi^2(7) = 161,06$; $p < 0,001$ - mit einer schlechten Varianzaufklärung, da Nagelkerkes $R^2 = 0,339$ betrug (Bombach et al., 2013). Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation betrug 80,2% mit einer Sensitivität von 44,4% und einer Spezifität von

91,8% (s. Tabelle 45). Von den sieben Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, waren sechs signifikant: Vasospasmus ($p = 0,048$), LOS ($p = 0,007$), Anzahl der NCOP ($p < 0,001$), Kreatinin ($p < 0,001$), Schweregrad SHT ($p < 0,001$), Summe der Komplikationen ($p = 0,048$). Die Odds Ratio (OR) für die Entwicklung einer Hyponatriämie beim Auftreten eines Vasospasmus war 3,55. Die Odds Ratio (OR) für die Entwicklung einer Hypernatriämie betrug, bei einer Verlängerung des LOS um einen Tag 1,023, für jede zusätzliche NCOP 1,74, bei erhöhtem Kreatinin 4,81, für jede Zunahme des SHT-Schweregrades 1,88, für jede Zunahme der Komplikationen 1,39 (s. Tabelle 46).

Die Korrelation zwischen den Prädiktoren war gering ($r < 0,70$), was darauf hindeutet, dass Multikollinearität die Analyse nicht konfundiert hat.

Tabelle 45: Klassifizierungstabelle zur Vorhersage einer Hypernatriämie

		Beobachtet	Vorhergesagt		Prozentsatz der Richtigen
			Natrium		
			normal	hoch	
Schritt 1	Natrium	normal	357	32	91,8
		erhöht	70	56	44,4
Gesamtprozentsatz					80,2

Tabelle 46: Variablen in der Gleichung

							95% Konfidenzintervall für EXP(B)		
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	Kein Vasospasmus	-1,267	,641	3,905	1	,048	,282	,080	,990
	LOS	,022	,008	7,303	1	,007	1,023	1,006	1,039
	NCOP	,553	,133	17,385	1	,000	1,739	1,341	2,255
	Erhöhtes Kreatinin	-1,570	,331	22,451	1	,000	,208	,109	,398
	Schweregrad SHT	,629	,144	19,142	1	,000	1,876	1,415	2,488
	Komplikationen	,329	,167	3,898	1	,048	1,389	1,002	1,926
	Keine IVH	-,536	,335	2,562	1	,109	,585	,303	1,128
	Konstante	-,712	,764	,870	1	,351	,491		

3.2.8 Lineare Regression

Für die lineare Regressionsanalyse müssen eine Reihe an statistischen Vorbedingungen erfüllt sein. Da die Darstellung der Prüfung dieser den Rahmen dieser Dissertation überschreiten würde, wird die Prüfung exemplarisch nur bei der Regressionsanalyse für die Hyponatriämie dargestellt.

3.2.8.1 Hyponatriämie

Zuerst wurde überprüft, ob die Voraussetzungen der linearen Regressionsanalyse erfüllt waren. Es bestand ein linearer Zusammenhang zwischen den intervall-, bzw. rationalskalierten Variablen und dem LOS (s. Abbildung 9, Abbildung 10).

Es lag keine Multikollinearität vor, da der VIF bei unter zehn lag (s. Tabelle 47). Die Residuen waren nicht normalverteilt (s. Tabelle 48, Abbildung 11). Bei großen Stichproben ist die Regressionsanalyse jedoch in der Regel ausreichend robust gegenüber Abweichungen in der Normalverteilung (Thomas Lumley et al., 2002). Zur Sicherheit wurde die Regressionsanalyse auch mit Bootstrapping durchgeführt (s. Tabelle 50). Es lag kein Unterschied zwischen der Analyse mit bzw. ohne Bootstrapping vor. Im Streudiagramm zeigte sich kein Anhalt für Heteroskedastizität (s. Abbildung 12).

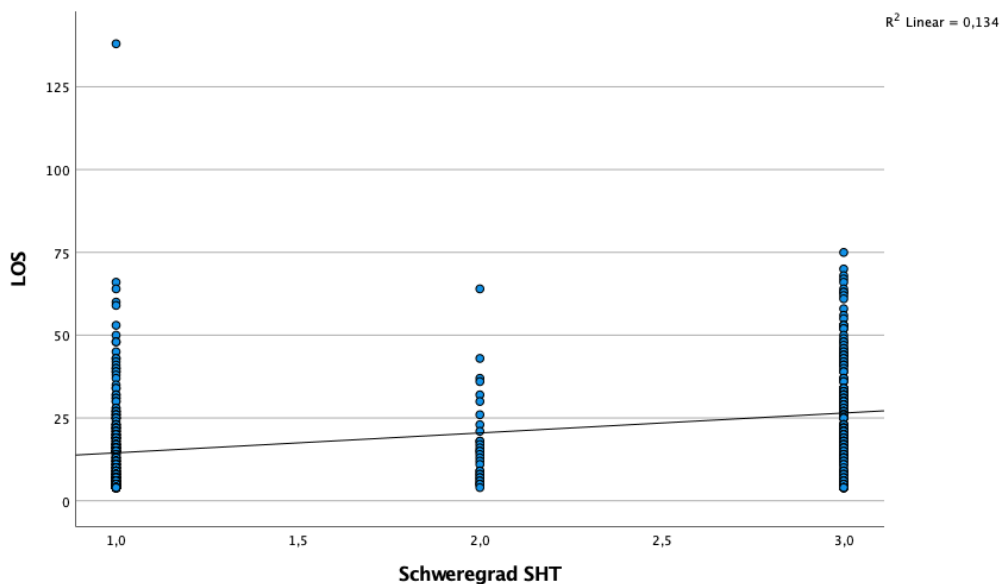


Abbildung 9: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen LOS und Schweregrad SHT

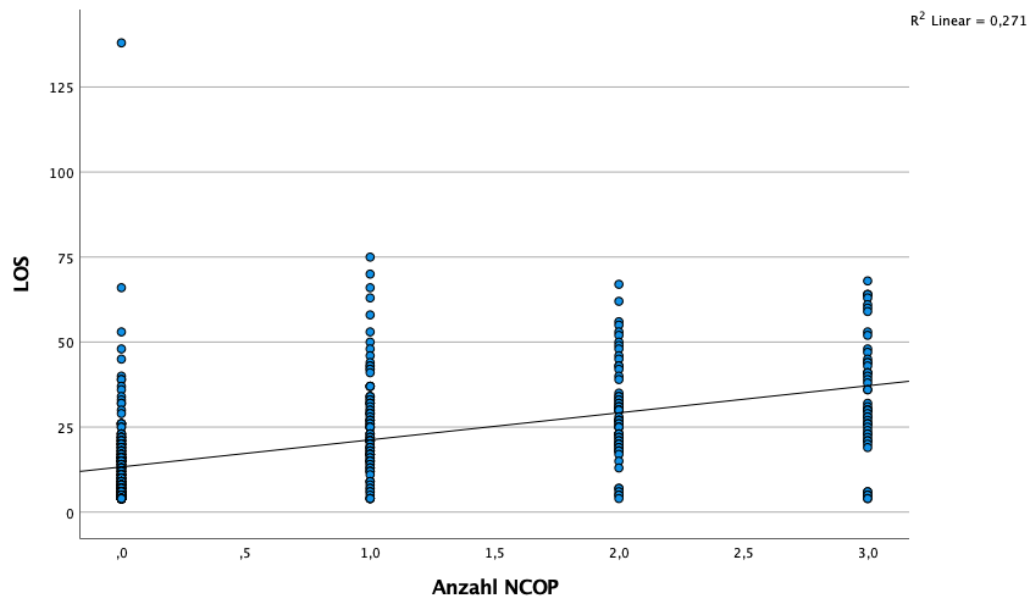


Abbildung 10: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen LOS und Anzahl der NCOP

Tabelle 47: Multiple lineare Regression zur Bestimmung des Effektes einer Hyponatriämie auf den LOS

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Kollinearitätsstatistik		
	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.	Toleranz	VIF
1 (Konstante)	2,775	2,025		1,370	,171		
Schweregrad SHT	2,272	,691	,138	3,290	,001	,761	1,314
NCOP	6,239	,657	,408	9,494	,000	,727	1,375
Hyponatriämie	6,392	1,468	,166	4,355	,000	,925	1,081

a. Abhängige Variable: LOS

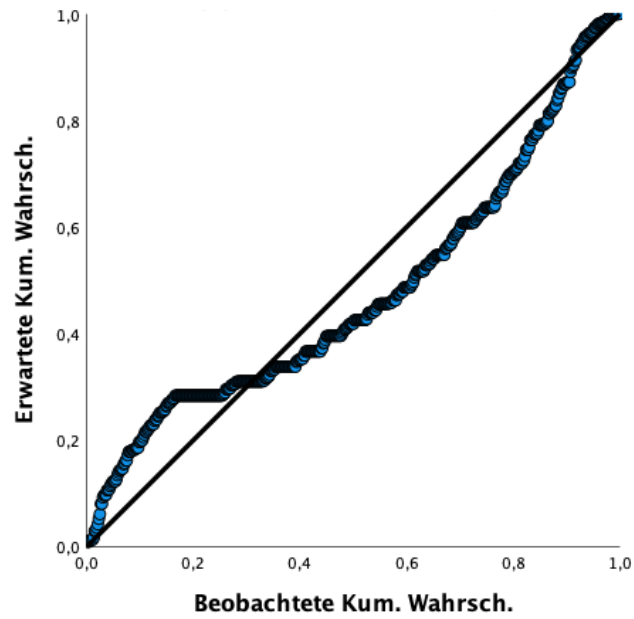


Abbildung 11: P-P-Diagramm der Verteilung der Residuen der abhängigen Variable LOS

Tabelle 48: Test auf Normalverteilung der Residuen

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Studentized Residual	,128	515	,000	,839	515	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

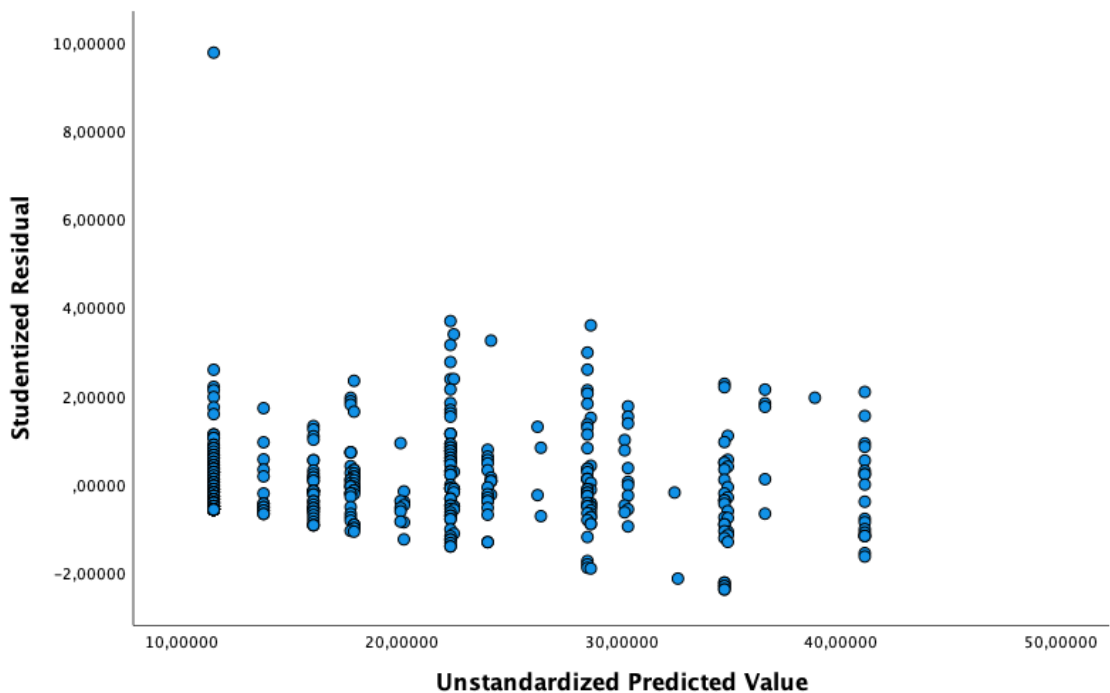


Abbildung 12: Streudiagramm zur Überprüfung auf Varianzgleichheit

Im nächsten Schritt wurde mithilfe eines F-Tests geprüft, ob das Modell insgesamt signifikant ist. ($F = 58,150$; $p < 0,001$) (s. Tabelle 49).

Steigt der Schweregrad des SHT um eine Stufe, so verlängert sich der Krankenhausaufenthalt um 2,27 Tage ($p = 0,001$). Für jede NCOP verlängert sich der Aufenthalt um 6,24 Tage ($p < 0,001$). Eine Hyponatriämie resultiert in einer Verlängerung von 6,39 Tagen ($p < 0,001$) (s. Tabelle 47). Das korrigierte R-Quadrat betrug 0,309. Dies bedeutet, dass 30,9% der Streuung der Aufenthaltsdauer durch die drei unabhängigen Variablen erklärt wird, was einem mittleren Effekt entspricht (Cohen, 1988) (s. Tabelle 51).

Tabelle 49: F-Test zur Prüfung auf Signifikanz des Modells

ANOVA ^a						
	Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	39289,143	3	13096,381	77,538	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	86308,830	511	168,902		
	Gesamt	125597,973	514			

a. Abhängige Variable: HospitalStay

b. Einflußvariablen : (Konstante), Natrium niedrig, Schweregrad TBI, NCOP metrisch

Tabelle 50: Bootstrap für Koeffizienten. KI - Konfidenzintervall

Modell	RegressionskoeffizientB	Bootstrap ^a				95% KI	
		Verzerrung	Std.-Fehler	Sig. (2-seitig)	Unterer	Oberer	
1 (Konstante)	2,775	,036	2,067	,182	-1,096	6,893	
Schweregrad SHT	2,272	-,031	,697	,002	,836	3,555	
NCOP	6,239	-,017	,738	,001	4,805	7,574	
Hyponatriämie	6,392	,031	1,655	,001	3,311	9,798	

a. Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Bootstrap-Ergebnisse auf 1000 Bootstrap-Stichproben

Tabelle 51: Modelgüte für Hyponatriämie

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,559 ^a	,313	,309	12,996

a. Einflußvariablen : (Konstante), Natrium niedrig, Schweregrad TBI, NCOP metrisch

b. Abhängige Variable: HospitalStay

3.2.8.2 Hypernatriämie

Wenn man für die Variablen Schweregrad des SHT und Anzahl der NCOP kontrolliert, führt das Vorliegen einer Hypernatriämie zu einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer von 6,19 Tagen ($p < 0,001$) (s. Tabelle 52). Das R-Quadrat betrug 0,306, was bedeutet, dass 30,6% der Streuung der Aufenthaltsdauer durch die drei unabhängigen Variablen erklärt wird, was einem mittleren Effekt entspricht (Cohen, 1988).

Tabelle 52: Multiple lineare Regression zur Bestimmung des Effektes einer Hypernatriämie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Kollinearitätsstatistik		
	Regressionskoeffizient	B Std.-Fehler	Beta	T	Sig.	Toleranz	VIF
1 (Konstante)	3,765	1,915		1,966	,050		
Schweregrad SHT	1,828	,706	,111	2,589	,010	,731	1,368
NCOP	6,006	,676	,393	8,890	,000	,691	1,447
Hypernatriämie	6,194	1,510	,171	4,102	,000	,782	1,279

3.2.8.3 Hypokaliämie

Wenn man für die Variablen Schweregrad des SHT und Anzahl der NCOP kontrolliert, ist das Vorliegen einer Hypokaliämie mit einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer von 14,98 Tagen assoziiert ($p < 0,001$) (s. Tabelle 53).

Tabelle 53: Multiple lineare Regression zur Bestimmung des Effektes einer Hypokaliämie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Kollinearitätsstatistik		
	Regressionskoeffizient	B Std.-Fehler	Beta	T	Sig.	Toleranz	VIF
1 (Konstante)	-6,524	2,954		-2,208	,028		
Schweregrad SHT	2,769	,681	,169	4,065	,000	,757	1,320
Anzahl NCOP	6,482	,634	,424	10,219	,000	,756	1,323
Hypokaliämie	15,113	2,499	,219	6,048	,000	,989	1,011

3.2.8.4 Hyperkaliämie

Wenn man für die Variablen Schweregrad des SHT und Anzahl der NCOP kontrolliert, führt das Vorliegen einer Hyperkaliämie zu einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer von 15,27 Tagen ($p < 0,001$) (s. Tabelle 54).

Tabelle 54: Multiple lineare Regression zur Bestimmung des Effektes einer Hyperkaliämie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes

		Koeffizienten ^a					
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Kollinearitätsstatistik	
Modell		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.	Toleranz VIF
1	(Konstante)	-6,196	3,056		-2,028	,043	
	Schweregrad SHT	2,513	,681	,153	3,688	,000	,762 1,312
	NCOP	6,392	,639	,418	10,003	,000	,750 1,333
	Hyperkaliämie	15,420	2,708	,208	5,695	,000	,982 1,019

3.2.9 ReCT

3.2.9.1 Effekte auf den LOS

Es wurde eine einfaktorielle ANOVA mit der Fragestellung, ob es Unterschiede des LOS zwischen regressiver, stabiler und progressiver intrakranieller Blutung gab, durchgeführt. Der Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen war signifikant (s. Tabelle 56) womit die robustere Welch-ANOVA durchgeführt wurde, welche einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zwischen den Gruppen ergab (s. Tabelle 57). In der Bonferroni-Korrektur zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Ausprägungsstufen im ReCT in Bezug auf den LOS-Wert. So hatten Patienten mit einer regressiven Blutung im CT einen signifikant längeren LOS als Patienten mit stabiler oder progressiver Blutung ($p < 0,001$) (s. Tabelle 58).

Tabelle 55: Deskriptive Statistik des LOS in Abhängigkeit zum ReCT

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
regressiv	167	25,62	18,721	1,449	22,76	28,48	4	138
stabil	259	15,90	12,807	,796	14,33	17,46	4	70
progressiv	89	17,66	13,138	1,393	14,90	20,43	4	63
Gesamt	515	19,36	15,632	,689	18,00	20,71	4	138

Tabelle 56: Levene-Test auf Varianzhomogenität

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
LOS	Basiert auf dem Mittelwert	10,623	2	512	,000
	Basiert auf dem Median	9,578	2	512	,000
	Basierend auf dem Median und mit angepaßten df	9,578	2	446,056	,000
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	10,357	2	512	,000

Tabelle 57: Welch-Test auf Gleichheit der Mittelwerte

		LOS		
	Statistik ^a	df1	df2	Sig.
Welch	17,314	2	225,254	,000

a. Asymptotisch F-verteilt

Tabelle 58: Bonferroni-Test für den LOS in Abhängigkeit zum ReCT

(I) ReCT	(J) ReCT	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
regressiv	stabil	9,73*	1,492	,000	6,14	13,31
	progressiv	7,96*	1,973	,000	3,22	12,70
stabil	regressiv	-9,73*	1,492	,000	-13,31	-6,14
	progressiv	-1,77	1,847	1,000	-6,20	2,67
progressiv	regressiv	-7,96*	1,973	,000	-12,70	-3,22
	stabil	1,77	1,847	1,000	-2,67	6,20

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 225,944.

*. Die Mittelwertdifferenz ist in Stufe ,05 signifikant.

3.2.9.2 Effekte auf den Last mRS

Es wurde eine einfaktorielle ANOVA mit der Fragestellung, ob es Unterschiede des lastmRS-Wertes zwischen regressiver, stabiler und progressiver intrakranieller Blutung gab, durchgeführt. Im Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen basierend auf dem Mittelwert musste die Nullhypothese der Varianzgleichheit verworfen werden, da das Ergebnis auf dem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ signifikant wurde. Somit wurde ein Welch-Test gerechnet, nach welchem die Nullhypothese der Gleichheit der Mittelwerte abgelehnt werden muss (s. Tabelle 61). In der Bonferroni-Korrektur zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Ausprägungsstufen im ReCT in Bezug auf den LOS-Wert. So hatten Patienten mit einer regressiven oder einer stabilen Blutung im ReCT einen signifikant niedrigeren lastmRS als Patienten mit progressiver Blutung ($p < 0,001$) (s. Tabelle 62).

Tabelle 59: Deskriptive Statistik des lastmRS in Abhängigkeit zum ReCT

ReCT	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
regressiv	167	1,98	1,842	,143	1,70	2,26	0	6
stabil	259	2,11	2,036	,127	1,86	2,36	0	6
progressiv	89	3,09	2,219	,235	2,62	3,56	0	6
Gesamt	515	2,24	2,043	,090	2,06	2,42	0	6

Tabelle 60: Levene-Test auf Varianzhomogenität

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
LastmRS	Basiert auf dem Mittelwert	5,362	2	512	,005
	Basiert auf dem Median	2,976	2	512	,052
	Basierend auf dem Median und mit angepaßten df	2,976	2	478,092	,052
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	5,030	2	512	,007

Tabelle 61: Welch-Test auf Gleichheit der Mittelwerte des letzten mRS

	Statistik ^a	df1	df2	Sig.
Welch	8,544	2	226,344	,000

a. Asymptotisch F-verteilt

Tabelle 62: Bonferroni-Test für den lastmRS in Abhängigkeit zum ReCT

(I) ReCT	(J) ReCT	Mittelwertdifferenz (I-J)	Std.-Fehler	Sig.	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
regressiv	stabil	-,13	,199	1,000	-,61	,35
	progressiv	-1,11*	,264	,000	-1,74	-,47
stabil	regressiv	,13	,199	1,000	-,35	,61
	progressiv	-,98*	,247	,000	-1,57	-,39
progressiv	regressiv	1,11*	,264	,000	,47	1,74
	stabil	,98*	,247	,000	,39	1,57

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 4,035.

*. Die Mittelwertdifferenz ist in Stufe ,05 signifikant.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Qualität der erhobenen Daten

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit einer tSAB als wichtigstes Einschlusskriterium. Deswegen können keine Aussagen zu Risikofaktoren oder Folgen einer tSAB gemacht werden. Da die Daten vor Beginn der Studie bereits erhoben wurden, konnte kein Einfluss auf die Art und Weise der Erhebung genommen werden.

4.1.1 GCS

Der GCS wurde in den meisten Fällen noch vor Aufnahme des Patienten durch den Notarzt erhoben, sowie ein zweites Mal in der Notaufnahme. Alle Patienten die durch den Notarzt bei einem GCS-Wert von acht oder weniger schutzrelaxiert und intubiert wurden, haben deshalb einen GCS-Wert von drei. Es kommt somit zu einer fälschlichen Verschlechterung von GCS-Werten von acht oder weniger.

4.1.2 mRS

Der mRS-Wert wurde bei den Patienten, bei denen er nicht explizit im Arztbrief genannt wurde, anhand des neurologischen Status eruiert. Dieser Rückschluss ist zusätzlich zur schlechten Interrater-Reliabilität anfällig für einen Bestätigungsfehler, da der Untersucher erwartet, dass sich der funktionelle Status des Patienten in der Regel verbessert. Bleibt diese Verbesserung aus beziehungsweise kommt es zu einer Verschlechterung, wird diese eventuell weniger stark berücksichtigt.

Da in der Praxis nicht alle Patienten zur Nachkontrolle erschienen, wurde der erste erhobene mRS Wert und der letzte mRS Wert bestimmt. Dies hat eventuell zur Folge, dass bei Patienten, welche nicht zur Nachkontrolle erschienen sind, eine potenzielle Verbesserung des mRS nicht erfasst wurde.

4.1.3 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

In dieser retrospektiven Studie war es nicht möglich mit Sicherheit zu sagen, ob alle relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren in der Patientenakte vermerkt waren. So wurde während der Auswertung festgestellt, dass die Raucheranamnese nicht immer erfasst wurde. Deswegen wurde sie in der statistischen Analyse nicht mit einbezogen.

4.1.4 Natriumkonzentration

Die Natriumkonzentration wurde zu bestimmten Zeitpunkten erfasst, sowie dichotom, ob eine Hypernatriämie, bzw. Hyponatriämie vorlag. In der statistischen Auswertung stellte sich dies als problematisch heraus, da zu den vorher festgelegten Messzeitpunkten oft eine Normonatriämie vorlag, obwohl der Patient zwischen den Messungen pathologische Natriumwerte hatte, sodass die im Intervall erhobenen Natriumwerte nicht in die statistische Analyse eingeschlossen wurden. Die binäre Erfassung wurde in der statistischen Analyse genutzt, lässt aber keine Abstufung nach Schweregrad der Elektrolytstörung zu.

4.1.5 ReCT

In dieser Studie zeigten 17,3% einen Progress der Blutung im ReCT, im Gegensatz zu 10% bei einer vergleichbaren Studie (S. W. Cooper et al., 2019). Eventuell ist dieser Unterschied bedingt durch das Patientenkollektiv eines Universitätsklinikums, in dem tendenziell schwerere Fälle behandelt werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Schweregrad des SHT

Der Schweregrad des SHT ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das Patientenoutcome. Patienten mit leichtem SHT leiden weniger als halb so häufig an einem substanzialen neurologischen Defizit als Patienten mit moderatem oder schwerem SHT (s. Tabelle 13). Patienten mit schwerem SHT mussten auch signifikant häufiger mindestens einmal operiert werden (s. Tabelle 27).

Dies bedeutet für jede Operation im Durchschnitt eine Verlängerung des LOS um 6,24 Tage (s. Tabelle 47). Außerdem hatten diese unabhängig von der Anzahl der NCOP einen um 2,27 Tage längeren LOS pro Stufenzunahme des SHT-Schweregrades (s. Tabelle 47).

4.2.2 Anzahl der Komplikationen

Die Anzahl der Komplikationen wird durch eine Reihe von Risikofaktoren beeinflusst, welche alle hochsignifikant sind ($p = 0,001$). Jeder Risikofaktor beeinflusst für sich genommen die Anzahl der Komplikationen aber nur gering, da der r -Wert unter 0,3 liegt.

Es muss hierbei beachtet werden, dass keine Aussagen zur Kausation getroffen werden, diese aber oft logisch erschlossen werden kann. So kann der LOS nicht die Anzahl der Komplikationen beeinflussen, wird aber moderat durch die Anzahl der Komplikationen beeinflusst ($r = 0,455$).

4.2.3 Mortalität des SHT

Die erhobenen Daten decken sich mit denen von Rau (Rau et al., 2019), wonach Patienten mit mehreren verschiedenen Arten von intrakraniellen Blutungen eine erhöhte Mortalität haben (s. Tabelle 9). Patienten mit mittelschwerem und schwerem SHT zeigen auch eine höhere Mortalität, als Patienten mit leichtem SHT (s. Tabelle 10), was sich mit den Daten von Modi deckt (Modi et al., 2016).

Die Mortalität ist beim Vorliegen einer Hypernatriämie mit 26% deutlich höher als bei Patienten mit normalen Natriumwerten (s. Tabelle 12).

Dies deckt sich mit den Daten von Braun (Braun et al., 2015). Bei einer Hyponatriämie betrug die Mortalität nur 12%, was keinen signifikanten Unterschied zur Mortalität bei Patienten ohne Elektrolytentgleisungen des Serumnatriums darstellt (s. Tabelle 11).

Dies steht im Widerspruch zu Literatur (Deitelzweig et al., 2013).

4.2.4 Einfluss der demografischen Variablen

Das SHT mit tSAB tritt in der analysierten Population häufiger bei Männern auf. Es wurde jedoch kein Unterschied in der Verteilung des Schweregrads zwischen den Geschlechtern festgestellt. Bei beiden Geschlechtern kam es zu einer signifikanten Verbesserung des mRS-Wertes im Verlauf (s. Tabelle 22). Es ließ sich kein Unterschied des LOS, der Anzahl an NCOP, des GCS und der Zahl von Komplikationen zwischen den Geschlechtern feststellen (s. Tabelle 7).

Patienten mit schwerem SHT waren im Durchschnitt signifikant jünger, als Patienten mit leichtem oder moderatem SHT (s. Tabelle 4). Dies deckt sich mit den Daten zahlreicher Studien (Griswold et al., 2021; Khellaf et al., 2019). Erklären lässt sich dies eventuell durch die verschiedenen Ursachen des SHT abhängig vom Alter der Patienten. So erleiden junge Menschen häufiger Verkehrsunfälle und Arbeitsunfälle, welche tendenziell ein höheres Risiko für ein schweres SHT haben. Ältere Menschen hingegen erleiden häufiger ein Sturztrauma mit geringerem Risiko für ein schweres SHT.

Das Alter korreliert zudem mit der Summe an KV-RF und der Einnahme von AK. Zeigt sonst jedoch keine weiteren relevanten Korrelationen (s. Tabelle 8).

4.2.5 Häufigkeit der Elektrolytstörungen

Insgesamt kam in dieser Studie die Hypernatriämie mit 126 Fällen am häufigsten vor, dies deckt sich auch mit anderen Studien (Rafiq et al., 2013; Suman et al., 2016). Sowohl eine Hyponatriämie als auch eine Hypernatriämie traten beide signifikant häufiger beim schweren SHT als beim leichten SHT auf (s. Tabelle 28, Tabelle 32). Zur Ursache dieses Zusammenhangs gibt es in der Literatur bislang keine Erklärung, vermutlich ist dies durch die anatomisch besser geschützte Lage des Hypothalamus und der Hypophyse im Inneren des Gehirns bedingt, sodass bei leichten Traumata eine Schädigung dieser Regionen unwahrscheinlicher ist.

Für Störungen des Kaliumhaushaltes ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Stufen des Schweregrades feststellen (s. Tabelle 36, Tabelle 37). Dies könnte an dem seltenen Auftreten von Störungen des Kaliumhaushaltes liegen. So lag insgesamt nur bei 28 Patienten eine Hypokaliämie und bei 24 Patienten eine Hyperkaliämie vor.

4.2.6 Prognosefaktoren für Elektrolytstörungen

In der vorliegenden Patientenpopulation wurde jede Elektrolytstörung sofort behandelt - sogar nur geringgradige Entgleisungen. Dies hat eventuell zur Folge, dass nicht alle aufgetretenen Elektrolytstörungen erfasst wurden, da nur ein Auftreten von drei aufeinanderfolgenden abnormen Elektrolytwerten für diese Arbeit als Elektrolytentgleisung gewertet wurde, um eine Erfassung von Messfehlern im Labor oder in der Präanalytik als Elektrolytentgleisung zu vermeiden.

Anhand theoretischer Vorüberlegungen wurden die Variablen Vasospasmus, Anzahl der NCOPs, Kreatinin, SHT-Schweregrad, IVH und die Anzahl an Komplikationen in eine logistische Regressionsanalyse einbezogen. So wurden bevorzugt neurochirurgisch relevante Variablen gewählt. Der Kreatininwert als Surrogatparameter für die Nierenfunktion wurde in die Analyse einbezogen, da die Niere als zentraler Ort der Regulation des Elektrolythaushalts Elektrolytstörungen verursachen kann. Die Anzahl an Komplikationen wurde als Indikator für den Allgemeinzustand des Patienten aufgenommen. Um eine Überanpassung des Modells zu vermeiden, konnten nicht alle möglicherweise relevanten Variablen miteinbezogen werden.

4.2.6.1 Hyponatriämie

Das Ergebnis der logistischen Regression für die Hyponatriämie war mit 80,2% korrekter Klassifikationen bei einer Sensitivität von 17,8% zur Vorhersage einer Hyponatriämie nicht geeignet (s. Tabelle 43). Hätte man ein Modell verwendet, welches jedes Mal

eine Normonatriämie prognostiziert, hätte der Prozentsatz korrekter Klassifikationen bei 79,2% gelegen. Es liegt vermutlich eine Unteranpassung mit einem Fehlen von wichtiger Variablen im Modell vor, welche zu einer Hyponatriämie beigetragen hätten. Den größten Einfluss auf das Entstehen einer Hyponatriämie hat die Anzahl der durchgeführten NCOPs. Für jede zusätzlich durchgeführte NCOP steigt die OR, eine Hyponatriämie zu entwickeln, um den Faktor 1,325. Ein um einen Tag verlängerter LOS hat eine OR für eine Hyponatriämie von 1,028. Dies ließe sich durch eine häufig beschriebene SIADH nach NCOP erklären (Cuesta et al., 2016). Das Vorliegen einer IVH oder eines Vasospasmus trug nicht zum Modell bei (s. Tabelle 44).

4.2.6.2 Hypernatriämie

Patienten mit Vasospasmus, NCOPs, erhöhtem Kreatinin, höherem SHT-Schweregrad und vielen Komplikationen hatten eine höhere OR für die Entwicklung einer Hypernatriämie (s. Tabelle 46). Dies deckt sich zum Teil mit den Ergebnissen von Pin-On, welcher unter anderem den Schweregrad des SHT als Risikofaktoren für eine Hypo- und Hypernatriämie identifizierte (Pin-On et al., 2018).

Die höchste OR hatte mit 4,81 ein erhöhtes Kreatinin, was bedeutet, dass Patienten mit erhöhtem Kreatinin nahezu fünfmal häufiger eine Hypernatriämie entwickeln als Patienten mit normalen Natriumwerten. Wahrscheinlich hängt eine Kreatininerhöhung mit der Hypernatriämie über den Confounder der Niereninsuffizienz zusammen, da sich bei mangelnder Wasserzufuhr und Niereninsuffizienz schnell eine Hypernatriämie entwickeln kann. Leider wurde in dieser Studie das Vorliegen einer Niereninsuffizienz nicht erfasst.

Das Auftreten eines Vasospasmus hatte eine OR für eine Hypernatriämie von 3,55. Wieso der Vasospasmus signifikant zu einer Hypernatriämie nicht aber zu einer Hyponatriämie beiträgt, bleibt unklar. Der p-Wert für den Vasospasmus mit 0,048 entspricht einem signifikanten Ergebnis. Auch die OR des LOS ist relevant, da bereits Patienten mit einem um einen Tag verlängerten LOS eine OR von 1,028 für eine Hypernatriämie haben.

Ein um eine Stufe erhöhter Schweregrad des SHT hat eine OR für eine Hypernatriämie von 1,88, was im Zusammenhang mit dem Auftreten eines CDI nach SHT stehen könnte (Aydogan et al., 2019; Yang et al., 2011).

4.2.6.3 Hyper -und Hypokaliämie

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Dyskaliämie - 24 beziehungsweise 28 von 515 Patienten - konnte keine sinnvolle binomiale logistische Regression durchgeführt werden, da in der Literatur je nach Autor mindestens 10 bis 20 Fälle je Prädiktor empfohlen werden (Burmeister & Aitken, 2012; Moons et al., 2014).

4.2.7 Verlauf des SHT

4.2.7.1 LOS

Den größten Einfluss auf den LOS hatten mit einer Verlängerung von ungefähr 15 Tagen eine Hypo- und Hyperkaliämie (s. Tabelle 53, Tabelle 54). Da diese Elektrolytstörungen insgesamt jedoch selten vorkamen, sind sie als Prognoseparameter für den LOS nur schlecht geeignet. Zudem gibt es in der Literatur bislang wenige Arbeiten, welche einen Zusammenhang zwischen einem SHT und Störungen des Serumkaliums herstellen konnten. Insgesamt scheint jedoch die Hypokaliämie häufiger vorzukommen (I. Chen & Mitchell, 2016). Eventuell deuten Störungen des Serumkaliums auf den allgemeinen Schweregrad des Traumas, sowie auf internistische Vorerkrankungen hin und sind nur in bedingtem Maße vom SHT abhängig.

Störungen des Serumnatriums führten nur zu einer Verlängerung des LOS von sechs Tagen, traten jedoch deutlich häufiger auf (s. Tabelle 47, Tabelle 52). Dass Elektrolytstörungen des Natriums mit einer Verlängerung des LOS einhergehen, zeigte sich auch in anderen Studien (Althaus & Krapf, 2018; Deitelzweig et al., 2013; Hao et al., 2017).

Patienten mit regressiver Blutung im CT zeigten überraschenderweise einen längeren LOS als Patienten mit stabiler oder progressiver Blutung. Dies könnte durch die Auswahl des Kontroll-CTs liegen, da in dieser Studie immer das letzte Kontroll-CT herangezogen wurde. In zukünftigen Studien wäre es vermutlich sinnvoller das erste Kontroll-CT zu benutzen, um eine Verfälschung der Ergebnisse hin zu einem regressivem CT-Befund zu vermeiden. Ein weiterer möglicher Faktor, welcher das Ergebnis im Sinne eines Confounder verfälschen könnte, ist die Tatsache, dass bei Patienten, welche an ihrem Trauma versterben, insgesamt der LOS kürzer ist.

4.2.7.2 Entwicklung des mRS-Wertes

Im Rahmen der Behandlung des SHT wird während der stationären Therapie und bei Nachkontrollen der mRS bestimmt. Der erste mRS-Wert korreliert stark invers mit dem GCS-Wert und der erste mRS-Wert korreliert wiederum stark mit dem letzten mRS

Wert (s. Tabelle 8). Insgesamt korreliert der GCS-Wert mittelstark mit dem letzten mRS-Wert. Dies bedeutet, dass Patienten mit hohen GCS-Werten bzw. einem leichten SHT tendenziell ein besseres funktionelles Outcome haben.

Um eine Beeinflussung des mRS durch Vorerkrankungen wie Schlaganfälle oder neurodegenerative Erkrankungen zu vermeiden, wurde die Differenz der mRS-Werte analysiert. Insgesamt zeigte sich eine signifikante Verbesserung des mRS im Verlauf (s. Tabelle 22), was durch die Therapie des SHT und dessen Komplikationen, sowie im Anschluss erfolgte Rehabilitationsmaßnahmen zu erklären ist. Teilt man die Patienten nach SHT-Schweregrad auf, zeigte sich eine signifikante Verbesserung des mRS nur noch bei der Gruppe mit schwerem SHT (s. Tabelle 16). Dies ist zum Teil konsistent mit einer Studie von Steward et al., welcher eine schnellere kognitive Erholung bei Patienten mit schwerem SHT feststellte (Steward et al., 2018). Eine mögliche Erklärung ist eine schlechte Auflösung der Behinderung bei Patienten mit niedrigen mRS-Werten (Gao et al., 2021) im Sinne eines Bottom-Effekts des mRS. Somit ist die mRS-Skala wenig sensitiv für Verbesserungen bei niedrigen mRS Ausgangswerten im Vergleich zu hohen Ausgangswerten des mRS. Die häufig beobachtete Verbesserung des mRS-Wertes bei schwerem SHT könnte aber auch zum Teil durch erniedrigte mRS-Werte bei Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erhebung des ersten mRS noch sediert waren, bedingt sein. Bei Patienten, welche 68 Jahre und älter waren, zeigte sich nur eine Abnahme des Mittelwertes um 0,205 im Verlauf, welche nicht signifikant war ($p = 0,063$) (s. Tabelle 25). In Studien zu Patienten nach Schlaganfall und SHT zeigte sich auch ein verschlechtertes funktionelles Outcome bei älteren Patienten (Di Carlo et al., 1999; Fraser, Downing, Biernacki, McKenzie, & Ponsford, 2019; Greene et al., 1995; Pohjasvaara, Erkinjuntti, Vataja, & Kaste, 1997; Roy-O'Reilly & McCullough, 2018). Dies lässt sich eventuell durch eine reduzierte Neuroplastizität im Alter erklären (Goldsworthy et al., 2020). Ein Prädiktor für einen niedrigen letzten mRS-Wert ist die Entwicklung der Blutung im ReCT. Patienten mit regressiver und stabiler Blutung zeigen hier einen um ungefähr eine Einheit besseren letzten mRS-Wert als Patienten mit progressiver Blutung im CT (s. Tabelle 62).

Insgesamt scheint die mRS keine optimale Erfassung des klinischen Zustandes des Patienten zu ermöglichen, auch da eine milde kognitive Einschränkung nicht berücksichtigt wird.

4.2.7.3 Anzahl der NCOP

Für jede NCOP verlängert sich der LOS um circa sechs Tage (s. Tabelle 47). Dies könnte durch eine postoperative stationäre Nachbeobachtungszeit oder postoperative Komplikationen bedingt sein. Eine andere Erklärung wäre, dass der LOS durch den

Confounder des Schweregrad des SHT beeinflusst wird, da ein schweres SHT in der Regel einen längeren LOS bedingt und häufiger NCOPs nötig werden lässt.

4.2.7.4 Zusammenhang zwischen Komplikationen und Elektrolytstörungen

Vergleicht man die Häufigkeiten von Komplikationen zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne Elektrolytstörungen, lassen sich nur für manche Komplikationen signifikante Zusammenhänge feststellen. So bestand ein Zusammenhang einer Hyponatriämie mit Infektionen und epileptischen Anfällen.

Dies deckt sich mit zahlreichen anderen Studien, in denen epileptische Anfälle eine häufige Komplikation einer Hyponatriämie darstellen (Cuesta et al., 2016; Hannon & Thompson, 2014; Lerner et al., 2020). Das häufigere Auftreten von einer Infektion bei hyponatriämischen Patienten könnte durch Confounder beeinflusst sein. Denkbar wären die Vorerkrankungen der Patienten wie z.B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und Niereninsuffizienz, welche alle zu einer hypervolämischen Hyponatriämie führen können (Verbalis et al., 2007). Leider wurden in dieser Studie diese Erkrankungen nicht systematisch erfasst und auch der Volumenstatus ließ sich aus den vorliegenden Daten nicht immer ermitteln. Die Art der Infektion wurde nicht in die Auswertung der Daten einbezogen, könnte aber zur Häufung von niedrigen Natriumspiegeln bei Patienten mit Infektion beitragen. So können beispielsweise Diarrhöen oder eine Pneumonie (Darby & Busing, 2008; Verbalis et al., 2007) zu einer Hyponatriämie führen.

Weitere denkbare Confounder wären das Alter der Patienten, eine bestehende Vormedikation mit Diuretika, sowie die Art und Menge einer Flüssigkeitssubstitution bei Infektion (Verbalis et al., 2007).

Bei Patienten mit Hypernatriämie lag signifikant häufiger eine kardiale Komplikation, ein erhöhter Kreatininspiegel, sowie eine Infektion vor.

Da bei schwerkranken Patienten häufig der Wasserhaushalt und das Durstgefühl gestört ist, kommt es hier häufig zu einer Hypernatriämie (Lindner & Funk, 2013). Zudem haben schwer kranke Patienten häufiger eine Infektion oder leiden an einer Niereninsuffizienz.

Da die Effektstärke für alle Unterschiede nur gering war und die Beeinflussung der Ergebnisse durch zahlreiche Confoundervariablen möglich ist, sollten die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nicht überbewertet werden.

5. Fazit und Ausblick

Diese Studie zeigt die Komplexität der Bestimmung der verschiedenen Einflussfaktoren auf Elektrolytstörungen nach SHT mit tSAB. Es gelang nicht, anhand der Daten ein gutes Modell zur Vorhersage einer Hypo-, bzw. Hypernatriämie zu erstellen.

Auch sollte die Dauer und der Ausprägungsgrad der Elektrolytstörungen erfasst werden, da eine reine binäre Erfassung nicht ausreichend ist, um Empfehlungen zur Einstellung der Serumelektrolyte abzuleiten. Zudem ist es nicht ausreichend nur den Nadir der Entgleisungen zu erfassen, da dies die Dauer des Auftretens einer Elektrolytstörung vernachlässigen würde.

Insgesamt konnten in dieser Arbeit zahlreiche Zusammenhänge zwischen demografischen Faktoren, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, klinischen Verlaufsparemtern und Outcomeparametern dargelegt werden.

Ein Aspekt, der in weiteren Studien genauer untersucht werden sollte, wäre die genaue Ätiologie der Elektrolytstörungen, da es in dieser Studie anhand der retrospektiv erhobenen Daten nicht möglich war, diese ex post festzustellen. Deshalb sollte in weiteren Studien auch der Volumenstatus, die Serumosmolalität und die Natriumkonzentration im Urin erfasst werden, um genauere Angaben zu möglichen Ursachen der Dysnatriämien treffen zu können. Da Störungen der Kaliumkonzentration in dieser Studie selten auftraten, kann eventuell eine Studie mit einer größeren Fallzahl einen Effekt des SHT-Schweregrades auf den Kaliummetabolismus feststellen. Auch gibt es noch kaum Studien zu einem potenziellen Zusammenhang zwischen einem SHT und Störungen des Kaliumhaushaltes.

Insgesamt ist das SHT ein häufiges Trauma, welches in seiner schweren Form oft auch junge Menschen betrifft. Dessen zugrundeliegende Pathomechanismen wie die tSAB sollten weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben, da diese eine wichtige Ursache von Morbidität und Mortalität darstellen und mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem und den Sozialstaat verbunden sind.

Literaturverzeichnis

- Abrishamkar, S., Shafiei, M., & Shafiei, M. (2010). Spironolactone in preventing hypokalemia following traumatic brain injury. *Chin J Traumatol*, *13*(6), 336-340.
- Al-Mufti, F., Amuluru, K., Changa, A., Lander, M., Patel, N., Wajswol, E., . . . Gandhi, C. (2017). Traumatic brain injury and intracranial hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a systematic review. *Neurosurg Focus*, *43*(5), E14.
doi:10.3171/2017.8.Focus17431
- Althaus, A. E., & Krapf, R. (2018). Quality and cost considerations in hyponatraemic patients needing hospitalisation. *Swiss Med Wkly*, *148*, w14662.
doi:10.4414/smw.2018.14662
- Andrews, P. J., Sinclair, H. L., Rodriguez, A., Harris, B. A., Battison, C. G., Rhodes, J. K., & Murray, G. D. (2015). Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med*, *373*(25), 2403-2412. doi:10.1056/NEJMoa1507581
- Armin, S. S., Colohan, A. R., & Zhang, J. H. (2006). Traumatic subarachnoid hemorrhage: our current understanding and its evolution over the past half century. *Neurol Res*, *28*(4), 445-452. doi:10.1179/016164106x115053
- Armin, S. S., Colohan, A. R., & Zhang, J. H. (2008). Vasospasm in traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*, *104*(13), 421-425. doi:10.1007/978-3-211-75718-5
- Aydogan, S., Dilli, D., Ozyazıcı, A., Cakmakci, E., Koyuncu, E., & Zenciroğlu, A. (2019). Central Diabetes Insipidus in an Infant with Pneumococcal Meningitis. *Fetal Pediatr Pathol*, *38*(1), 80-84. doi:10.1080/15513815.2018.1547335
- Balestreri, M., Czosnyka, M., Chatfield, D. A., Steiner, L. A., Schmidt, E. A., Smielewski, P., . . . Pickard, J. D. (2004). Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(1), 161-162.
- Balestreri, M., Czosnyka, M., Hutchinson, P., Steiner, L. A., Hiler, M., Smielewski, P., & Pickard, J. D. (2006). Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care*, *4*(1), 8-13.
doi:10.1385/ncc:4:1:008
- Beretta, L., Gemma, M., & Anzalone, N. (2008). The value of MR imaging in posttraumatic diffuse axonal injury. *J Emerg Trauma Shock*, *1*(2), 126-127.
doi:10.4103/0974-2700.42204
- Berl, T., Quittnat-Pelletier, F., Verbalis, J. G., Schrier, R. W., Bichet, D. G., Ouyang, J., & Czerwiec, F. S. (2010). Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*, *21*(4), 705-712. doi:10.1681/asn.2009080857
- Blaho, M., Lazar, D., Winn, R. H., & Ghatan, S. (2003). Hemorrhagic complications of intracranial pressure monitors in children. *Pediatr Neurosurg*, *39*(1), 27-31.
doi:10.1159/000070877

- Bombach, G., Schreiner, W., Schuchard-Fischer, C., Backhaus, K., Humme, U., Lohrberg, W., & Plinke, W. (2013). *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*: Springer Berlin Heidelberg.
- Bonney, P. A., Briggs, A., Briggs, R. G., Jarvis, C. A., Attenello, F., & Giannotta, S. L. (2020). Rate of Intracranial Hemorrhage After Minor Head Injury. *Cureus, 12*(9), e10653. doi:10.7759/cureus.10653
- Bor-Seng-Shu, E., Figueiredo, E. G., Amorim, R. L., Teixeira, M. J., Valbuza, J. S., de Oliveira, M. M., & Panerai, R. B. (2012). Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg, 117*(3), 589-596. doi:10.3171/2012.6.Jns101400
- Borcuk, P., Van Ornam, J., Yun, B. J., Penn, J., & Pruitt, P. (2019). Rapid Discharge After Interfacility Transfer for Mild Traumatic Intracranial Hemorrhage: Frequency and Associated Factors. *West J Emerg Med, 20*(2), 307-315. doi:10.5811/westjem.2018.12.39337
- Braun, M. M., Barstow, C. H., & Pyzocha, N. J. (2015). Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician, 91*(5), 299-307.
- Bullock, M. R., Chesnut, R., Ghajar, J., Gordon, D., Hartl, R., Newell, D. W., . . . Wilberger, J. (2006). Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery, 58*(3 Suppl), S25-46; discussion Si-iv. doi:10.1227/01.Neu.0000210365.36914.E3
- Burmeister, E., & Aitken, L. M. (2012). Sample size: how many is enough? *Aust Crit Care, 25*(4), 271-274. doi:10.1016/j.aucc.2012.07.002
- Campese, V. M., & Adenuga, G. (2016). Electrophysiological and clinical consequences of hyperkalemia. *Kidney Int Suppl (2011), 6*(1), 16-19. doi:10.1016/j.kisu.2016.01.003
- Capatina, C., Paluzzi, A., Mitchell, R., & Karavitaki, N. (2015). Diabetes Insipidus after Traumatic Brain Injury. *J Clin Med, 4*(7), 1448-1462. doi:10.3390/jcm4071448
- Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W., Bell, M. J., . . . Ghajar, J. (2017). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery, 80*(1), 6-15. doi:10.1227/neu.0000000000001432
- Chang, B. S., & Lowenstein, D. H. (2003). Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology, 60*(1), 10-16. doi:10.1212/01.wnl.0000031432.05543.14
- Chen, I., & Mitchell, P. (2016). Serum potassium and sodium levels after subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg, 30*(5), 554-559. doi:10.1080/02688697.2016.1181151
- Chen, Q., Feng, Z., Tan, Q., Guo, J., Tang, J., Tan, L., . . . Chen, Z. (2017). Post-hemorrhagic hydrocephalus: Recent advances and new therapeutic insights. *J Neurol Sci, 375*, 220-230. doi:10.1016/j.jns.2017.01.072

- Chen, S., Luo, J., Reis, C., Manaenko, A., & Zhang, J. (2017). Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*, 2017, 8584753. doi:10.1155/2017/8584753
- Chesnut, R. M., Marshall, L. F., Klauber, M. R., Blunt, B. A., Baldwin, N., Eisenberg, H. M., . . . Foulkes, M. A. (1993). The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*, 34(2), 216-222. doi:10.1097/00005373-199302000-00006
- Chesnut, R. M., Temkin, N., Carney, N., Dikmen, S., Rondina, C., Videtta, W., . . . Hendrix, T. (2012). A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 367(26), 2471-2481. doi:10.1056/NEJMoa1207363
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*
- Cooper, D. J., Nichol, A. D., Bailey, M., Bernard, S., Cameron, P. A., Pili-Floury, S., . . . McArthur, C. (2018). Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *Jama*, 320(21), 2211-2220. doi:10.1001/jama.2018.17075
- Cooper, D. J., Rosenfeld, J. V., Murray, L., Arabi, Y. M., Davies, A. R., D'Urso, P., . . . Wolfe, R. (2011). Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 364(16), 1493-1502. doi:10.1056/NEJMoa1102077
- Cooper, S. W., Bethea, K. B., Skrobot, T. J., Gerardo, R., Herzing, K., Torres-Reveron, J., & Ekeh, A. P. (2019). Management of traumatic subarachnoid hemorrhage by the trauma service: is repeat CT scanning and routine neurosurgical consultation necessary? *Trauma surgery & acute care open*, 4(1), e000313-e000313. doi:10.1136/tsaco-2019-000313
- Corona, G., Giuliani, C., Parenti, G., Norello, D., Verbalis, J. G., Forti, G., . . . Peri, A. (2013). Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*, 8(12), e80451. doi:10.1371/journal.pone.0080451
- Cottenceau, V., Masson, F., Mahamid, E., Petit, L., Shik, V., Sztark, F., . . . Soustiel, J. F. (2011). Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 28(10), 2003-2012. doi:10.1089/neu.2011.1929
- Cuesta, M., Hannon, M. J., & Thompson, C. J. (2016). Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinol Nutr*, 63(5), 230-238. doi:10.1016/j.endonu.2015.12.007
- Cui, H., He, G., Yang, S., Lv, Y., Jiang, Z., Gang, X., & Wang, G. (2019). Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front Neurosci*, 13, 1170. doi:10.3389/fnins.2019.01170
- Darby, J., & Busing, K. (2008). Could it be Legionella? *Aust Fam Physician*, 37(10), 812-815.
- Decaux, G. (2006). Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *The American journal of medicine*, 119(7), S79-S82.

- Deitelzweig, S., Amin, A., Christian, R., Friend, K., Lin, J., & Lowe, T. J. (2013). Health care utilization, costs, and readmission rates associated with hyponatremia. *Hosp Pract (1995)*, *41*(1), 89-95. doi:10.3810/hp.2013.02.1014
- Di Carlo, A., Lamassa, M., Pracucci, G., Basile, A. M., Trefoloni, G., Vanni, P., . . . Inzitari, D. (1999). Stroke in the very old : clinical presentation and determinants of 3-month functional outcome: A European perspective. European BIOMED Study of Stroke Care Group. *Stroke*, *30*(11), 2313-2319. doi:10.1161/01.str.30.11.2313
- Di Iorgi, N., Napoli, F., Allegri, A. E., Olivieri, I., Bertelli, E., Gallizia, A., . . . Maghnie, M. (2012). Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*, *77*(2), 69-84. doi:10.1159/000336333
- Dikmen, S. S., Machamer, J. E., Powell, J. M., & Temkin, N. R. (2003). Outcome 3 to 5 years after moderate to severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, *84*(10), 1449-1457. doi:10.1016/s0003-9993(03)00287-9
- Doria, J. W., & Forgacs, P. B. (2019). Incidence, Implications, and Management of Seizures Following Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *19*(7), 37. doi:10.1007/s11910-019-0957-4
- Dunn, L. T. (2002). Raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *73* Suppl 1(Suppl 1), i23-27. doi:10.1136/jnnp.73.suppl_1.i23
- Edwards, P., Arango, M., Balica, L., Cottingham, R., El-Sayed, H., Farrell, B., . . . Yuthakasemsunt, S. (2005). Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*, *365*(9475), 1957-1959. doi:10.1016/s0140-6736(05)66552-x
- Eisenberg, H. M., Gary, H. E., Jr., Aldrich, E. F., Saydjari, C., Turner, B., Foulkes, M. A., . . . Young, H. F. (1990). Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg*, *73*(5), 688-698. doi:10.3171/jns.1990.73.5.0688
- Evans, K. J., & Greenberg, A. (2005). Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med*, *20*(5), 272-290. doi:10.1177/0885066605278969
- Fehnel, C. R., Wendell, L. C., Potter, N. S., Klinge, P., & Thompson, B. B. (2014). Severe cerebral vasospasm after traumatic brain injury. *R I Med J (2013)*, *97*(7), 45-46.
- Firsching, R. J., & Voellger, B. (2010). Evidence-based indications for ICP recording after head injury. A review. *Cent Eur Neurosurg*, *71*(3), 134-137. doi:10.1055/s-0030-1248256
- Fisher, C. M., Kistler, J. P., & Davis, J. M. (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, *6*(1), 1-9. doi:10.1227/00006123-198001000-00001
- Fraser, E. E., Downing, M. G., Biernacki, K., McKenzie, D. P., & Ponsford, J. L. (2019). Cognitive Reserve and Age Predict Cognitive Recovery after Mild to Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, *36*(19), 2753-2761. doi:10.1089/neu.2019.6430

- Fu, W. W., Fu, T. S., Jing, R., McFaull, S. R., & Cusimano, M. D. (2017). Predictors of falls and mortality among elderly adults with traumatic brain injury: A nationwide, population-based study. *PLoS One*, *12*(4), e0175868. doi:10.1371/journal.pone.0175868
- Gao, Y., Wang, Y., Li, D., Zhao, J., Dong, Z., Zhou, J., . . . Zhang, J. (2021). Disability assessment in stroke: Relationship among the pictorial-based Longshi Scale, the Barthel Index, and the modified Rankin Scale. *Clin Rehabil*, *35*(4), 606-613. doi:10.1177/0269215520975922
- Georgiou, A. P., & Manara, A. R. (2013). Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Br J Anaesth*, *110*(3), 357-367. doi:10.1093/bja/aes500
- Goldsworthy, M. R., Rogasch, N. C., Ballinger, S., Graetz, L., Van Dam, J. M., Harris, R., . . . Ridding, M. C. (2020). Age-related decline of neuroplasticity to intermittent theta burst stimulation of the lateral prefrontal cortex and its relationship with late-life memory performance. *Clin Neurophysiol*, *131*(9), 2181-2191. doi:10.1016/j.clinph.2020.06.015
- Gopinath, S., Robertson, C., Contant, C., Hayes, C., Feldman, Z., Narayan, R., & Grossman, R. (1994). Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *57*(6), 717-723.
- Greene, K. A., Marciano, F. F., Johnson, B. A., Jacobowitz, R., Spetzler, R. F., & Harrington, T. R. (1995). Impact of traumatic subarachnoid hemorrhage on outcome in nonpenetrating head injury. Part I: A proposed computerized tomography grading scale. *J Neurosurg*, *83*(3), 445-452. doi:10.3171/jns.1995.83.3.0445
- Griswold, D. P., Fernandez, L., & Rubiano, A. M. (2021). Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: A Scoping Review. *J Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2021.0007
- Groene, P., & Hoffmann, G. (2017). Sichere Behandlung der akuten Hyperkaliämie. *Der Anaesthetist*, *66*(6), 426-430. doi:10.1007/s00101-017-0306-4
- Hackenberg, K., & Unterberg, A. (2016). [Traumatic brain injury]. *Nervenarzt*, *87*(2), 203-214; quiz 215-206. doi:10.1007/s00115-015-0051-3
- Hammond, F. M., Sherer, M., Malec, J. F., Zafonte, R. D., Dikmen, S., Bogner, J., . . . Temkin, N. (2018). Amantadine Did Not Positively Impact Cognition in Chronic Traumatic Brain Injury: A Multi-Site, Randomized, Controlled Trial. *J Neurotrauma*, *35*(19), 2298-2305. doi:10.1089/neu.2018.5767
- Hannon, M. J., & Thompson, C. J. (2014). Neurosurgical Hyponatremia. *J Clin Med*, *3*(4), 1084-1104. doi:10.3390/jcm3041084
- Hao, J., Li, Y., Zhang, X., Pang, C., Wang, Y., Nigwekar, S. U., . . . Chen, L. (2017). The prevalence and mortality of hyponatremia is seriously underestimated in Chinese general medical patients: an observational retrospective study. *BMC Nephrol*, *18*(1), 328. doi:10.1186/s12882-017-0744-x
- Helmy, A., Guilfoyle, M. R., Carpenter, K. L., Pickard, J. D., Menon, D. K., & Hutchinson, P. J. (2014). Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in

severe traumatic brain injury: a phase II randomized control trial. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34(5), 845-851. doi:10.1038/jcbfm.2014.23

Hoorn, E. J., van der Lubbe, N., & Zietse, R. (2009). SIADH and hyponatraemia: why does it matter? *NDT plus*, 2(suppl_3), iii5-iii11.

Huber, A., Dorn, A., Witzmann, A., & Cervós-Navarro, J. (1993). Microthrombi formation after severe head trauma. *Int J Legal Med*, 106(3), 152-155. doi:10.1007/bf01225238

Inaba, K., Menaker, J., Branco, B. C., Gooch, J., Okoye, O. T., Herrold, J., . . . Demetriades, D. (2013). A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg*, 74(3), 766-771; discussion 771-763. doi:10.1097/TA.0b013e3182826e84

Jeremitsky, E., Omert, L., Dunham, C. M., Protetch, J., & Rodriguez, A. (2003). Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *J Trauma*, 54(2), 312-319. doi:10.1097/01.Ta.0000037876.37236.D6

Jeremitsky, E., Omert, L. A., Dunham, C. M., Wilberger, J., & Rodriguez, A. (2005). The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*, 58(1), 47-50. doi:10.1097/01.ta.0000135158.42242.b1

Jürgen Bortz, C. S. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (7 ed.): Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.

Kalita, J., Singh, R. K., & Misra, U. K. (2017). Cerebral Salt Wasting Is the Most Common Cause of Hyponatremia in Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 26(5), 1026-1032. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.011

Kelly, D. F., Gonzalo, I. T., Cohan, P., Berman, N., Swerdloff, R., & Wang, C. (2000). Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*, 93(5), 743-752. doi:10.3171/jns.2000.93.5.0743

Khellaf, A., Khan, D. Z., & Helmy, A. (2019). Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol*, 266(11), 2878-2889. doi:10.1007/s00415-019-09541-4

Kim, G. H., & Han, J. S. (2002). Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron*, 92 Suppl 1, 28-32. doi:10.1159/000065374

Kim, J., & Lee, S. J. (2020). Traumatic Subarachnoid Hemorrhage Resulting from Posterior Communicating Artery Rupture. *International Medical Case Reports Journal*, Volume 13, 237-241. doi:10.2147/IMCRJ.S254160

Kolias, A. G., Kirkpatrick, P. J., & Hutchinson, P. J. (2013). Decompressive craniectomy: past, present and future. *Nat Rev Neurol*, 9(7), 405-415. doi:10.1038/nrneurol.2013.106

Kolmodin, L., Sekhon, M. S., Henderson, W. R., Turgeon, A. F., & Griesdale, D. E. (2013). Hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review. *Ann Intensive Care*, 3(1), 35. doi:10.1186/2110-5820-3-35

- Kovesdy, C. P. (2017). Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*, 18(1), 41-47. doi:10.1007/s11154-016-9384-x
- Krishnamoorthy, V., Distelhorst, J. T., Vavilala, M. S., & Thompson, H. (2015). Traumatic Brain Injury in the Elderly: Burden, Risk Factors, and Prevention. *J Trauma Nurs*, 22(4), 204-208; quiz E203-204. doi:10.1097/jtn.0000000000000135
- Kuzmanovska, B., Kartalov, A., Kuzmanovski, I., Shosholcheva, M., Jankulovski, N., Gavrilovska-Brzanov, A., . . . Cvetkovska, E. (2019). Hypernatremia-induced Neurologic Complications After Hepatic Hydatid Cyst Surgery: Pretreat to Prevent. *Med Arch*, 73(5), 356-358. doi:10.5455/medarh.2019.73.356-358
- Kwon, H. M., Baek, J. W., Lee, S. P., & Cho, J. I. (2016). A Fatal Adverse Effect of Barbiturate Coma Therapy: Dyskalemia. *Korean J Neurotrauma*, 12(2), 156-158. doi:10.13004/kjnt.2016.12.2.156
- Langner S, F. S., Baldauf J et al. Diagnosis and Differential Diagnosis of Hydrocephalus in Adults. *Fortschr Röntgenstr* 2017, 189.
- Lee, J., Cho, Y., Choi, K. S., Kim, W., Jang, B. H., Shin, H., . . . Yi, H. J. (2019). Efficacy and safety of erythropoietin in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*, 37(6), 1101-1107. doi:10.1016/j.ajem.2018.08.072
- Lerner, D. P., Shepherd, S. A., & Batra, A. (2020). Hyponatremia in the Neurologically Ill Patient: A Review. *Neurohospitalist*, 10(3), 208-216. doi:10.1177/1941874419895124
- Levy, A. S., Orlando, A., Hawkes, A. P., Salottolo, K., Mains, C. W., & Bar-Or, D. (2011). Should the management of isolated traumatic subarachnoid hemorrhage differ from concussion in the setting of mild traumatic brain injury? *J Trauma*, 71(5), 1199-1204. doi:10.1097/TA.0b013e31822067fc
- Lieberman, S. A., Oberoi, A. L., Gilkison, C. R., Masel, B. E., & Urban, R. J. (2001). Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(6), 2752-2756. doi:10.1210/jcem.86.6.7592
- Lim, S. (2007). Approach to hypokalemia. *Acta Med Indones*, 39(1), 56-64.
- Lindner, G., & Funk, G. C. (2013). Hypernatremia in critically ill patients. *J Crit Care*, 28(2), 216.e211-220. doi:10.1016/j.jcrc.2012.05.001
- Lindsey, K. A., Brown, R. O., Maish, G. O., 3rd, Croce, M. A., Minard, G., & Dickerson, R. N. (2010). Influence of traumatic brain injury on potassium and phosphorus homeostasis in critically ill multiple trauma patients. *Nutrition*, 26(7-8), 784-790. doi:10.1016/j.nut.2009.08.013
- Maesaka, J. K., Imbriano, L., Mattana, J., Gallagher, D., Bade, N., & Sharif, S. (2014). Differentiating SIADH from Cerebral/Renal Salt Wasting: Failure of the Volume Approach and Need for a New Approach to Hyponatremia. *J Clin Med*, 3(4), 1373-1385. doi:10.3390/jcm3041373

- Maggiore, U., Picetti, E., Antonucci, E., Parenti, E., Regolisti, G., Mergoni, M., . . . Fiaccadori, E. (2009). The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*, *13*(4), R110. doi:10.1186/cc7953
- Mangat, H. S. (2018). Hypertonic saline infusion for treating intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Crit Care*, *22*(1), 37. doi:10.1186/s13054-018-1963-7
- Marion, D. W., & Carlier, P. M. (1994). Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. *J Trauma*, *36*(1), 89-95. doi:10.1097/00005373-199401000-00014
- Mauritz, W., Janciak, I., Wilbacher, I., & Rusnak, M. (2007). Severe traumatic brain injury in Austria IV: intensive care management. *Wien Klin Wochenschr*, *119*(1-2), 46-55. doi:10.1007/s00508-006-0763-2
- Mena, J. H., Sanchez, A. I., Rubiano, A. M., Peitzman, A. B., Sperry, J. L., Gutierrez, M. I., & Puyana, J. C. (2011). Effect of the modified Glasgow Coma Scale score criteria for mild traumatic brain injury on mortality prediction: comparing classic and modified Glasgow Coma Scale score model scores of 13. *J Trauma*, *71*(5), 1185-1192; discussion 1193. doi:10.1097/TA.0b013e31823321f8
- Modi, N. J., Agrawal, M., & Sinha, V. D. (2016). Post-traumatic subarachnoid hemorrhage: A review. *Neurol India*, *64 Suppl*, S8-s13. doi:10.4103/0028-3886.178030
- Mohamed, H., & Shorten, G. (2021). Distinguishing cerebral salt wasting syndrome and syndrome of inappropriate ADH in a patient with traumatic brain injury. *BMJ Case Rep*, *14*(3). doi:10.1136/bcr-2020-237027
- Montford, J. R., & Linas, S. (2017). How Dangerous Is Hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol*, *28*(11), 3155-3165. doi:10.1681/asn.2016121344
- Moons, K. G. M., de Groot, J. A. H., Bouwmeester, W., Vergouwe, Y., Mallett, S., Altman, D. G., . . . Collins, G. S. (2014). Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. *PLOS Medicine*, *11*(10), e1001744. doi:10.1371/journal.pmed.1001744
- Moritz, M. L. (2019). Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Pediatr Clin North Am*, *66*(1), 209-226. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.005
- Moskopp, D., Stähle, C., & Wassmann, H. (1995). Problems of the Glasgow Coma Scale with early intubated patients. *Neurosurg Rev*, *18*(4), 253-257. doi:10.1007/bf00383876
- Muizelaar, J. P., & Shahlaie, K. (2009). Hypertonic saline in neurocritical care: Is continuous infusion appropriate? *Crit Care Med*, *37*(4), 1521-1523. doi:10.1097/CCM.0b013e31819d3ea0
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2017). Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*, *84*(12), 934-942. doi:10.3949/ccjm.84a.17056

- Parchani, A., El-Menyar, A., Al-Thani, H., El-Faramawy, A., Zarour, A., Asim, M., & Latifi, R. (2014). Traumatic subarachnoid hemorrhage due to motor vehicle crash versus fall from height: a 4-year epidemiologic study. *World Neurosurg*, *82*(5), e639-644. doi:10.1016/j.wneu.2014.06.022
- Perrein, A., Petry, L., Reis, A., Baumann, A., Mertes, P., & Audibert, G. (2015). Cerebral vasospasm after traumatic brain injury: an update. *Minerva Anesthesiol*, *81*(11), 1219-1228.
- Phelan, H. A., Richter, A. A., Scott, W. W., Pruitt, J. H., Madden, C. J., Rickert, K. L., & Wolf, S. E. (2014). Does isolated traumatic subarachnoid hemorrhage merit a lower intensity level of observation than other traumatic brain injury? *J Neurotrauma*, *31*(20), 1733-1736. doi:10.1089/neu.2014.3377
- Piek, J., Chesnut, R. M., Marshall, L. F., van Berkum-Clark, M., Klauber, M. R., Blunt, B. A., . . . Foulkes, M. A. (1992). Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg*, *77*(6), 901-907. doi:10.3171/jns.1992.77.6.0901
- Pin-On, P., Saringkarinkul, A., Punjasawadwong, Y., Kacha, S., & Wilairat, D. (2018). Serum electrolyte imbalance and prognostic factors of postoperative death in adult traumatic brain injury patients: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, *97*(45), e13081. doi:10.1097/md.00000000000013081
- Pohjasvaara, T., Erkinjuntti, T., Vataja, R., & Kaste, M. (1997). Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke*, *28*(4), 729-735. doi:10.1161/01.str.28.4.729
- Qian, Q. (2019). Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*, *14*(3), 432-434. doi:10.2215/cjn.12141018
- Quinn, T. J., Dawson, J., Walters, M. R., & Lees, K. R. (2009). Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*, *40*(10), 3393-3395. doi:10.1161/strokeaha.109.557256
- R. Firsching, E. R., U.M. Mauer, O.W. Sakowitz, M. Messing-Jünger. (2015). AWMF Leitlinie, Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter
- .
- Rabinstein, A. A., & Wijdicks, E. F. (2003). Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist*, *9*(6), 290-300. doi:10.1097/01.nrl.0000095258.07720.89
- Rafiq, M. F., Ahmed, N., & Khan, A. A. (2013). Serum electrolyte derangements in patients with traumatic brain injury. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, *25*(1-2), 162-164.
- Rahman, M., & Friedman, W. A. (2009). Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*, *65*(5), 925-935; discussion 935-926. doi:10.1227/01.Neu.0000358954.62182.B3
- Ranasinghe, A. M., & Bonser, R. S. (2011). Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, *25*(5), 799-812. doi:10.1016/j.beem.2011.03.003

- Rankin, J. (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*, 2(5), 200-215. doi:10.1177/003693305700200504
- Rau, C.-S., Wu, S.-C., Hsu, S.-Y., Liu, H.-T., Huang, C.-Y., Hsieh, T.-M., . . . Hsieh, C.-H. (2019). Concurrent Types of Intracranial Hemorrhage are Associated with a Higher Mortality Rate in Adult Patients with Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: A Cross-Sectional Retrospective Study. *International journal of environmental research and public health*, 16(23), 4787. doi:10.3390/ijerph16234787
- Renneboog, B., Musch, W., Vandemergel, X., Manto, M. U., & Decaux, G. (2006). Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *The American journal of medicine*, 119(1), 71. e71-71. e78.
- Rhoney, D. H., & Parker, D., Jr. (2006). Considerations in fluids and electrolytes after traumatic brain injury. *Nutr Clin Pract*, 21(5), 462-478. doi:10.1177/0115426506021005462
- Roy-O'Reilly, M., & McCullough, L. D. (2018). Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*, 159(8), 3120-3131. doi:10.1210/en.2018-00465
- Sahuquillo, J., & Dennis, J. A. (2019). Decompressive craniectomy for the treatment of high intracranial pressure in closed traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), Cd003983. doi:10.1002/14651858.CD003983.pub3
- Sam, R., & Feizi, I. (2012). Understanding hypernatremia. *Am J Nephrol*, 36(1), 97-104. doi:10.1159/000339625
- Schrier, R. W. (2010). Does' asymptomatic hyponatremia'exist? *Nature Reviews Nephrology*, 6(4), 185-185.
- Servadei, F., Murray, G. D., Teasdale, G. M., Dearden, M., Iannotti, F., Lapierre, F., . . . Unterberg, A. (2002). Traumatic subarachnoid hemorrhage: demographic and clinical study of 750 patients from the European brain injury consortium survey of head injuries. *Neurosurgery*, 50(2), 261-267; discussion 267-269. doi:10.1097/00006123-200202000-00006
- Shafi, S., Diaz-Arrastia, R., Madden, C., & Gentilello, L. (2008). Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *J Trauma*, 64(2), 335-340. doi:10.1097/TA.0b013e31815dd017
- Steiner, L. A., Czosnyka, M., Piechnik, S. K., Smielewski, P., Chatfield, D., Menon, D. K., & Pickard, J. D. (2002). Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 30(4), 733-738. doi:10.1097/00003246-200204000-00002
- Steward, K. A., Kennedy, R., Novack, T. A., Crowe, M., Marson, D. C., & Triebel, K. L. (2018). The Role of Cognitive Reserve in Recovery From Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*, 33(1), E18-e27. doi:10.1097/htr.0000000000000325
- Stocchetti, N., & Maas, A. I. (2014). Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*, 371(10), 972. doi:10.1056/NEJMc1407775

- Suman, S., Kumar, N., Singh, Y., Kumar, V., Yadav, G., Gupta, B., . . . Pandey, S. (2016). Evaluation of serum electrolytes in traumatic brain injury patients: Prospective randomized observational study. *J Anesth Crit Care Open Access*, 5(3), 00184.
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84. doi:10.1016/s0140-6736(74)91639-0
- Thomas Lumley, Paula Diehr, Scott Emerson, a., & Chen, L. (2002). The Importance of the Normality Assumption in Large Public Health Data Sets. *Annual Review of Public Health*, 23(1), 151-169. doi:10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546
- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604-607. doi:10.1161/01.str.19.5.604
- Vedantam, A., Robertson, C. S., & Gopinath, S. P. (2017). Morbidity and mortality associated with hyponatremia in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, 43(5), E2. doi:10.3171/2017.7.Focus17418
- Vella, M. A., Crandall, M. L., & Patel, M. B. (2017). Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am*, 97(5), 1015-1030. doi:10.1016/j.suc.2017.06.003
- Verbalis, J. G., Goldsmith, S. R., Greenberg, A., Schrier, R. W., & Sterns, R. H. (2007). Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*, 120(11 Suppl 1), S1-21. doi:10.1016/j.amjmed.2007.09.001
- Wakai, A., McCabe, A., Roberts, I., & Schierhout, G. (2013). Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(8), Cd001049. doi:10.1002/14651858.CD001049.pub5
- Wilson, J. T. L., Hareendran, A., Hendry, A., Potter, J., Bone, I., & Muir, K. W. (2005). Reliability of the Modified Rankin Scale Across Multiple Raters. *Stroke*, 36(4), 777-781. doi:doi:10.1161/01.STR.0000157596.13234.95
- Wilson, M. H. (2016). Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36(8), 1338-1350. doi:10.1177/0271678x16648711
- Witiw, C. D., Byrne, J. P., Nassiri, F., Badhiwala, J. H., Nathens, A. B., & da Costa, L. B. (2018). Isolated Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: An Evaluation of Critical Care Unit Admission Practices and Outcomes From a North American Perspective. *Crit Care Med*, 46(3), 430-436. doi:10.1097/ccm.0000000000002931
- Wright, D. W., Yeatts, S. D., Silbergleit, R., Palesch, Y. Y., Hertzberg, V. S., Frankel, M., . . . Barsan, W. G. (2014). Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 371(26), 2457-2466. doi:10.1056/NEJMoal404304
- Wu, Z., Li, S., Lei, J., An, D., & Haacke, E. M. (2010). Evaluation of traumatic subarachnoid hemorrhage using susceptibility-weighted imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 31(7), 1302-1310. doi:10.3174/ajnr.A2022

Yang, Y. H., Lin, J. J., Hsia, S. H., Wu, C. T., Wang, H. S., Hung, P. C., . . . Lin, K. L. (2011). Central diabetes insipidus in children with acute brain insult. *Pediatr Neurol*, *45*(6), 377-380. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.002

Yee, A. H., Burns, J. D., & Wijdicks, E. F. (2010). Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am*, *21*(2), 339-352. doi:10.1016/j.nec.2009.10.011

Zafonte, R. D., Bagiella, E., Ansel, B. M., Novack, T. A., Friedewald, W. T., Hesdorffer, D. C., . . . Dikmen, S. S. (2012). Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *Jama*, *308*(19), 1993-2000. doi:10.1001/jama.2012.13256

Zeiler, F. A., Thelin, E. P., Helmy, A., Czosnyka, M., Hutchinson, P. J. A., & Menon, D. K. (2017). A systematic review of cerebral microdialysis and outcomes in TBI: relationships to patient functional outcome, neurophysiologic measures, and tissue outcome. *Acta Neurochir (Wien)*, *159*(12), 2245-2273. doi:10.1007/s00701-017-3338-2

Zurynski, Y. A., & Dorsch, N. W. (1998). A review of cerebral vasospasm. Part IV. Post-traumatic vasospasm. *J Clin Neurosci*, *5*(2), 146-154. doi:10.1016/s0967-5868(98)90028-5

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung abhängig von Schweregrad des SHT.....	32
Tabelle 2: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen.....	33
Tabelle 3: Welch-Test für Mittelwertunterschiede des Alters.....	33
Tabelle 4: Bonferroni-Test mit Alter als abhängiger Variable.....	33
Tabelle 5: Deskriptive Statistik zur Altersverteilung im Kollektiv zum Aufnahmezeitpunkt.....	34
Tabelle 6: Test auf Normalverteilung.....	34
Tabelle 7: Mann-Whitney U-Test für Komplikationen geschlechterabhängig	35
Tabelle 8: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho.....	37
Tabelle 9: Test auf Binomialverteilung der Mortalität anhand der Summe der Blutungen	38
Tabelle 10: Test auf Binomialverteilung der Mortalität zwischen den verschiedenen Stufen des SHT-Schweregrades.....	39
Tabelle 11: Test auf Binomialverteilung für Mortalität abhängig vom Vorliegen einer Hyponatriämie	39
Tabelle 12: Binomialtest für Mortalität abhängig vom Vorliegen einer Hypernatriämie	40
Tabelle 13: Test auf Binomialverteilung des initialen mRS-Wertes zwischen des SHT- Gruppen	40
Tabelle 14: Test auf Binomialverteilung des mRS-Wertes bei leichtem SHT	41
Tabelle 15: Test auf Binomialverteilung des mRS-Wertes bei moderatem SHT.....	41
Tabelle 16: Test auf Binomialverteilung des mRS-Wertes bei schwerem SHT.....	42
Tabelle 17: Test auf Normalverteilung der Differenz zwischen ersten und letztem mRS- Wert	43
Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung des mRS gruppiert nach SHT- Schweregrad.....	43
Tabelle 19: t-Test bei verbundenen Stichproben zwischen erstem und letztem mRS, gruppiert nach SHT-Schweregrad	44
Tabelle 20: Effektgröße der Mittelwertunterschiede, gruppiert nach SHT Schweregrad	44
Tabelle 21: Mittelwert und Standardabweichung des mRS gruppiert nach Geschlecht. 45	45
Tabelle 22: t-Test bei verbundenen Stichproben zwischen erstem und letztem mRS, gruppiert nach Geschlecht	45
Tabelle 23: Effektgröße der Mittelwertunterschiede, gruppiert nach Geschlecht.....	46
Tabelle 24: Mittelwert und Standardabweichung des mRS gruppiert nach Altersgruppen.	46
Tabelle 25: t-Test bei verbundenen Stichproben zwischen erstem und letztem mRS, gruppiert nach Altersgruppen.	46
Tabelle 26: Effektgröße der Mittelwertunterschiede, gruppiert nach Altersgruppen.....	47
Tabelle 27: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit von NC-Operationen abhängig vom SHT- Schweregrad.....	47
Tabelle 28: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit einer Hyponatriämie abhängig vom SHT-	

Schweregrad.....	48
Tabelle 29: Deskriptive Statistik zum LOS in Abhängigkeit des Serumnatriums.	48
Tabelle 30: t-Test des LOS in Abhängigkeit des Serumnatriums.	49
Tabelle 31: Effektgröße der Hyponatriämie auf den LOS.....	49
Tabelle 32: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit einer Hypernatriämie abhängig vom SHT-Schweregrad.....	50
Tabelle 33: Deskriptive Statistik zum LOS in Abhängigkeit des Serumnatriums.	50
Tabelle 34: t-Test des LOS in Abhängigkeit des Serumnatriums	51
Tabelle 35: Effektgröße der Hypernatriämie auf den LOS.....	51
Tabelle 36: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie abhängig vom SHT-Schweregrad.....	52
Tabelle 37: Binomialtest: Wahrscheinlichkeit einer Hyperkaliämie abhängig vom SHT-Schweregrad.....	52
Tabelle 38: Chi-Quadrat-Test für Hyponatriämie	53
Tabelle 39: Kreuztabelle für aHT und Hyponatriämie	54
Tabelle 40: Chi-Quadrat-Test für aHT	54
Tabelle 41: Cramer-V für aHT	54
Tabelle 42: Chi-Quadrat-Test für Hypernatriämie	55
Tabelle 43: Klassifizierungstabelle für die Vorhersage einer Hyponatriämie.....	56
Tabelle 44: Variablen in der Gleichung der binomialen logistischen Regression mit Hyponatriämie als abhängige Variable.....	56
Tabelle 45: Klassifizierungstabelle zur Vorhersage einer Hypernatriämie	57
Tabelle 46: Variablen in der Gleichung.....	57
Tabelle 47: Multiple lineare Regression zur Bestimmung des Effektes einer Hyponatriämie auf den LOS	59
Tabelle 48: Test auf Normalverteilung der Residuen.....	60
Tabelle 49: F-Test zur Prüfung auf Signifikanz des Modells.....	61
Tabelle 50: Bootstrap für Koeffizienten. KI - Konfidenzintervall	62
Tabelle 51: Modelgüte für Hyponatriämie	62
Tabelle 52: Multiple lineare Regression zur Bestimmung des Effektes einer Hypernatriämie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.....	63
Tabelle 53: Multiple lineare Regression zur Bestimmung des Effektes einer Hypokaliämie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes	63
Tabelle 54: Multiple lineare Regression zur Bestimmung des Effektes einer Hyperkaliämie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes	64
Tabelle 55: Deskriptive Statistik des LOS in Abhängigkeit zum ReCT	65
Tabelle 56: Levene-Test auf Varianzhomogenität.....	65
Tabelle 57: Welch-Test auf Gleichheit der Mittelwerte	65
Tabelle 58: Bonferroni-Test für den LOS in Abhängigkeit zum ReCT	66
Tabelle 59: Deskriptive Statistik des lastmRS in Abhängigkeit zum ReCT	67
Tabelle 60: Levene-Test auf Varianzhomogenität.....	67
Tabelle 61: Welch-Test auf Gleichheit der Mittelwerte des letzten mRS	67
Tabelle 62: Bonferroni-Test für den lastmRS in Abhängigkeit zum ReCT	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: GCS	26
Abbildung 2: modifizierte Rankin Skala	27
Abbildung 3: Fischer Skala	28
Abbildung 4: Verteilung des Alters nach Jahren zum Aufnahmezeitpunkt, Vergleich der Geschlechter.....	34
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des LOS bei männlichen Patienten	35
Abbildung 6: Häufigkeit verschiedener Komplikationen.....	36
Abbildung 7: Box-Whisker-Blot für Differenz zwischen erstem und letztem mRS-Wert, Schweregrad des SHT.....	43
Abbildung 8: Differenz des mRS-Wertes zwischen erstem und letztem mRS-Wert, Geschlecht.....	45
Abbildung 9: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen LOS und Schweregrad SHT	58
Abbildung 10: Grafische Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen LOS und Anzahl der NCOP	59
Abbildung 11: P-P-Diagramm der Verteilung der Residuen der abhängigen Variable LOS.....	60
Abbildung 12: Streudiagramm zur Überprüfung auf Varianzgleichheit	61

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben und somit wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Zuerst gebührt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Gempt - für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie die fachliche Betreuung und Durchsicht der fertigen Dissertation.

Auch danke ich meinem Mentor Doktor Wagner, ohne den die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Rückfragen zum Thema wurden immer zügig und hilfreich beantwortet und sein zeitaufwendiges Korrekturlesen trug wesentlich zum Ergebnis dieser Dissertation bei.

Meinen Eltern und meinen Brüdern möchte ich ganz besonders herzlich für die aufmerksame und liebevolle uneingeschränkte Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums danken.

Meiner Freundin Pia danke ich von ganzem Herzen für ihre uneingeschränkte Unterstützung, ihre Liebe und ihre Prüfung der Arbeit auf Fehler der Interpunktion und Grammatik.