

**Einfluss des präoperativen Dehydratationszustandes  
auf das Auftreten von operationswürdigen Rezidiven  
bei traumatischem chronischem Subduralhämatom**

Publikations-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Nicklas Maria Michael Mainka**

aus Neuwied

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Patrick Schuss
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Mark Coburn

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.09.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

**Für Steffi.**



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	6
<b>1.</b>	<b>Deutsche Zusammenfassung</b>	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	10
1.3	Ergebnisse	15
1.4	Diskussion	17
1.5	Zusammenfassung	19
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	20
<b>2.</b>	<b>Veröffentlichung</b>	31
	Abstract	31
	Introduction	31
	Materials and Methods	32
	Results	33
	Discussion	35
	References	37
<b>3.</b>	<b>Danksagung</b>	39

## Abkürzungsverzeichnis

BHT	burr hole trepanation / Bohrlochtrepanation
Cr	Creatinin
CRP	C-reactive protein / C-reaktives Protein
cSDH	chronisches / chronifiziertes Subduralhämatom
CT	Computertomographie
eGFR	erwartete glomeruläre Filtrationsrate
GCS	Glasgow Coma Scale / Glasgow-Coma-Skala
GOS	Glasgow Outcome Scale / Glasgow-Outcome-Skala
HU	Hounsfield Units
IQR	Interquartile Range / Interquartilsabstand
K	Kalium
MCV	mean corpuscular volume / mittleres corpuskuläres Volumen
mEq/L	Milliäquivalent pro Liter (äquivalent zu Millimol pro Liter)
MGS	Markwalder Grading Scale / Markwalder Klassifizierung
MLS	midline shift / Mittellinienverschiebung / Mittellinienverlagerung
Na	Natrium
OR	Odds Ratio / Quotenverhältnis
mRS	modified Rankin Scale / modifizierte Rankin Skala
OP	Operation
SDH	Subduralhämatom
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPSS	Statistical Product and Service Solutions® (Software von IBM®)
U	Urea / Harnstoff

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Das chronische Subduralhämatom (cSDH) stellt eine klassische Folge des milden Schädel-Hirn-Traumas (SHT) dar. Es handelt sich hierbei um eine langsam (< 3 Wochen) fortschreitende Ansammlung von Blut, Blutproteinen und Flüssigkeit zwischen der Dura mater und der Arachnoidea mater, häufig nach einem, durch das Trauma verursachten, Riss einer Brückenvene (Edlmann et al., 2017; Sahyouni et al., 2017). Die Inzidenz beträgt zwischen 1,7 und 20,6 Fälle auf 100.000 Personen jährlich (Feghali et al., 2020). Aufgrund der oftmals bestehenden Antikoagulation und/oder einer altersbedingten Hirnatrophie tritt es gehäuft nach Bagatell-Traumata älterer Patienten auf (Zhang et al., 2020). Ab einer gewissen raumfordernden Wirkung kann ein cSDH auch zu klinischen Symptomen führen. Die Ausprägung und Art dieser Symptome richtet sich nach der Druckbelastung und Lokalisation des jeweiligen cSDHs (Merrill et al., 2020). Typische Symptome des cSDHs sind Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Erbrechen und Übelkeit, Vertigo, Einschränkung der Orientierung bis hin zum gänzlichen Verlust eben dieser, neurologische Defizite und/oder epileptische Anfälle (Blaauw et al., 2022). Zu den allgemeinen Behandlungsmaßnahmen gehören die obligate Senkung des intrakraniellen Drucks wie auch die Normalisierung des eventuell kompromittierten Gerinnungsstatus (Shlobin et al., 2021; Yadav et al., 2016; Yun et al., 2020). Zum Erreichen dieser beiden Punkte stehen mehrere Therapieoptionen, abhängig von der individuellen Situation des Patienten, zur Auswahl. Die konservative, nicht-invasive Herangehensweise besteht hierbei aus zeitlich dicht aufeinanderfolgenden ambulanten Kontrollterminen mitsamt computertomographischen Aufnahmen (CT-Aufnahmen) des Schädels (Lee, 2019). Auch Versuche mit medikamentösen Interventionen (z.B. Mannitol, Steroiden, Tranexamsäure, Inhibitoren des Angiotensin-konvertierendem Enzym) sind zu diesem Zeitpunkt möglich (Holl et al., 2018; Soleman et al., 2017). Als wichtiger Prädiktor für ein Aufhalten der chronischen Blutansammlung ist das Unterbinden bzw. aktive Ausgleichen einer bestehenden Therapie mit gerinnungshemmender Medikation zu nennen (Ducruet et al., 2012). Sobald eine konservative Herangehensweise nicht erfolgsversprechend ist und/oder unten aufgeführte Befunde zutreffen, muss auf eine operative Intervention ausgewichen werden.

Die Indikation für eine operative Therapie wird abhängig von der klinischen Symptomatik bzw. der Ausprägung des bildmorphologischen Befundes gestellt. Sofern eine Mittellinienverschiebung (midline shift, MLS) von mehr als 5 mm vorliegt oder die Raumforderung des Hämatoms 10 mm (Kalottenbreite) übersteigt, liegt eine solche Indikation zur operativen Sanierungsbedürftigkeit vor (Bullock et al., 2006; Sharma et al., 2020). Ebenso liefern eine Hirndruckerhöhung, Anzeichen einer Herniation oder eine Verschlechterung des neurologischen Zustandes eine mögliche Indikation für ein operatives Vorgehen (Lee, 2019).

Bei der operativen Therapie wird zwischen der Bohrlochtrepanation (burr hole trepanation, BHT) und der Kraniotomie unterschieden. Die als operative Therapie der ersten Wahl anzusehende BHT besteht in der Anlage einer ca. 1 - 2 cm großen Eröffnung der Konvexität über welche die zu therapierende Blutung abgelassen werden kann (Laldjising et al., 2020; Solou et al., 2022). Bei der Kraniotomie wird nach erfolgter Bohrlochtrepanation die Schädelöffnung mit einer oszillierenden Säge erweitert. Der hierbei entnommene Knochendeckel wird zum Schluss der Operation wieder eingesetzt und befestigt (Schantz et al., 2006; Májovský et al., 2019; Ichimaru et al., 2020). Die Kraniotomie wird tendenziell bei länger bestehenden cSDH und einer erhöhten Septierung genutzt (Iliescu, 2015). Bei der Festlegung des operativen Zuganges werden neben patientenindividuellen Faktoren auch die deutlich höhere Invasivität der Kraniotomie mit einer Morbidität von bis 12 % gegenüber derer der Bohrlochtrepanation von 3 - 4 % abgewogen (Weigel et al., 2003). Zur Vermeidung einer Rezidivblutung ist die Einlage einer (subduralen) Drainage über einige Tage als Standardergänzung zur reinen operativen Entlastung anzusehen (Holl et al., 2018; Takroni et al., 2021).

Nach erfolgreicher Behandlung des cSDHs erfolgt im klinischen Alltag eine routinemäßige Verlaufskontrolle der Patienten mittels CT in festen zeitlichen Abständen oder im Falle einer postoperativen Verschlechterung (Tang et al., 2021). Darüber hinaus ist mittels routinemäßiger Verlaufskontrolle auch die Möglichkeit der balancierten Wiederaufnahme einer möglicherweise zuvor pausierten Gerinnungshemmung im individuellen Kontext gegeben (Poon et al., 2021).

Trotz adäquater Therapie erleiden bis zu 33% der Patienten nach erfolgreicher operativer Behandlung ein (symptomatisches) Rezidiv (Miah et al., 2021). Da im Falle eines solchen Rezidivs erneute operative Maßnahmen mit subsequenter Morbiditätsbelastung



notwendig werden können, ist eine Auseinandersetzung mit möglichen Risikofaktoren für ein solches cSDH-Rezidiv notwendig. Ein etablierter Risikofaktor für das Auftreten solcher therapiebedürftigen Rezidive ist ein fortgeschrittenes Lebensalter der betroffenen Patienten, da mit zunehmendem Alter und Abnahme des Gehirnvolumens eine Zunahme des extrazerebralen Volumens einhergeht, was die Entwicklung eines Rezidivs begünstigt (Masaaki Uno et al., 2017). Die präoperativ bestehende Einnahme und perioperative Gegensubstitution von gerinnungshemmenden Medikamenten spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Entwicklung von cSDH-Rezidiven (Zanaty et al., 2020). Auch bildmorphologische Parameter wie die präoperative Größe des cSDHs, das Vorhandensein einer Septierung innerhalb des Hämatoms oder das Vorhandensein eines präoperativen MLS sind als mögliche begünstigende Faktoren eines cSDH-Rezidivs diskutiert worden (Han et al., 2017; Honda et al., 2021; Jang et al., 2020; Song et al., 2021). Zu den allgemeinen Symptomen eines cSDHs zählen bekanntlich Wesensveränderung, abnehmende Aktivität, Gedächtnisstörungen und/oder reduzierte Vigilanz (Uno et al., 2017). Eine reduzierte Vigilanz wiederum kann die Entstehung eines Rezidivs fördern.

Als mögliche Erklärung für die Assoziation der reduzierten Vigilanz mit dem Rezidivrisiko beim cSDH stellt die Annahme dar, dass die mit einer Lethargie einhergehenden Symptome zu einer Reduktion des Durstgefühls führen könnten (Hooper et al., 2014). Ein chronisch vermindertes Durstgefühl kann schlussendlich in einer klinisch relevanten Dehydratation gipfeln. In anderweitigen Assoziationsstudien ist die klinisch relevante Dehydratation bereits als maßgeblicher Einflussfaktor der allgemeinen Morbidität wie auch Mortalität identifiziert worden (Hooper et al., 2016; Sarin et al., 2019; Stookey et al., 2004). So wurde auch bereits über die negativen Auswirkungen reduzierter Flüssigkeitszunahme hinsichtlich chronischer Erkrankungen und Infektionen berichtet (Ferry, 2005; Manz et al., 2005; Smith, 2010). Nakamura et al. beschrieben 2014 eine vernachlässigbare Abnahme des Gehirnvolumens bei akuter Dehydratation nach 16 Stunden Flüssigkeitsverzicht mit einer anschließend signifikanten Zunahme des Gehirnvolumens nach erfolgter Rehydratation der Versuchspersonen. Hinsichtlich dieser Tatsachen zeigten Janowski et al. 2012 bereits die Verringerung der Rezidivrate durch eine dezidierte postoperative Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit cSDH. Die

Auswirkungen einer möglicherweise vorhandenen präoperativen Dehydratation bei Patienten mit cSDH auf die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit wurde bislang noch nicht untersucht.

Ziel dieser Studie war es daher, die Auswirkungen einer vorbestehenden Dehydratation zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme, auf die Wahrscheinlichkeit eines behandlungsbedürftigen Rezidivs eines operativ sanierten cSDHs zu untersuchen.

## 1.2 Material und Methoden

### Patienten und operatives Vorgehen

Die Kohorte, die in dieser Studie untersucht wurde, besteht aus Patienten, welche zwischen 2015 und 2019 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Bonn aufgrund einer traumatischen Gehirnverletzung und dem daraus resultierenden cSDH, operativ behandelt wurden. Die Diagnose des cSDHs wurde präoperativ anhand von CT-Aufnahmen gestellt. Das positive Ethikvotum bezüglich der hier dargestellten retrospektiven Patientenauswertung erfolgte am 21.01.2020 (Nr. 029/20).

Als cSDH wurde eine subdurale, hypodense Flüssigkeitsansammlung mit  $< 25$  HU (Hounsfield Units) im Vergleich zur bildmorphologischen Erscheinung des physiologischen Hirnparenchyms (25 - 35 HU) gewertet. Alle Patientendaten wurden retrospektiv untersucht und mittels eines Computerprogramms (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) erfasst. Erhobene Routine-Laborwerte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (Natrium, Kalium, Harnstoff, Kreatinin, CRP, Glucose, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenanzahl, Hämoglobin-, Hämatokrit-, Quick- und MCV-Wert) wurden ausgewertet und analysiert. Neben allgemeinen Patientendaten (Alter, Geschlecht) und möglichen Komorbiditäten (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Niereninsuffizienz) wurden klinische Symptome sowie Daten bezüglich des operativen Eingriffs (Größe und mögliche Septierung des cSDHs, eventuelles Vorhandensein eines MLS, Zeit zwischen Trauma und Eingriff, chirurgische Herangehensweise, Operationsdauer) in die Datenbank aufgenommen und ausgewertet. Darüber hinaus wurde die präoperative anti-koagulierende Medikation (Aspirin, Marcumar, Heparin, Clopidogrel, Eliquis oder Kombinationen) erhoben. Die Patienten wurden hinsichtlich ihres perioperativen Risikos und postoperativen Outcomes nach etablierten Skalen kategorisiert: die präoperative

ASA-Klassifizierung (Klassifizierung der American Society of Anesthesiologists), die Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme, sowie die Glasgow Outcome Scale (GOS), die Markwalder Grading Scale (MGS) wie auch die modifizierte Rankin-Skala (mRS) zum Zeitpunkt der Entlassung (Doyle et al., 2022; Mckee et al., 2015; Wilson et al., 2021; Markwalder, 1981; Broderick et al., 2017). Details zu den jeweiligen Skalen finden sich in den nachfolgenden Tabellen 1 - 5.

Vor Durchführung des operativen Eingriffes wurden etwaige präoperativ eingenommene gerinnungshemmende Medikationen nach Klinikstandard und/oder Operateurswunsch substituiert. Der operative Eingriff erfolgte stets unter Allgemeinanästhesie. Zunächst wurde mit einer BHT begonnen, welche in einigen wenigen Fällen, je nach individuell-situativer Notwendigkeit und der daraus resultierenden Entscheidung des operierenden Chirurgen, zu einer Kraniotomie erweitert wurde. Unter Spülung mittels physiologischer Kochsalzlösung wurde das Blut des Hämatoms entlastet und abgesaugt. Im Falle intraoperativ eingelegter subduraler Drainagen verblieben diese für einige Tage, abhängig von der Entfaltung des Gehirns und der Menge der subduralen Flüssigkeit. Die Entscheidung über die Vorgehensweise wurde durch postoperative Kontroll-CTs gestützt. Innerhalb der folgenden 3 Wochen wurden Verlaufsuntersuchungen der Patienten vorgenommen. Diese bestanden aus ambulanten klinischen Untersuchungen der Patienten wie auch der Anfertigung neuer CT-Aufnahmen. Bei anhaltender Ansammlung subduraler Flüssigkeit wurden die Patienten bis zur Auflösung eben dieser engmaschig klinisch und bildmorphologisch kontrolliert. Sofern die restliche Blutung des Hämatoms abgeklungen war und es keine Einwände hinsichtlich klinischer Symptomatik gab, wurde die pausierte Therapie der Antikoagulantia überwacht fortgesetzt.

Als Rezidiv eines cSDHs wurde eine erneute Kompression des Gehirns aufgrund einer Zunahme der subduralen Flüssigkeitsansammlung und/oder postoperativer Blutung nach mehr als 30 Tagen klassifiziert. Hierzu erfolgte der Vergleich mit prä- und unmittelbar postoperativen CT-Aufnahmen. Im Falle einer erneut notwendigen operativen Maßnahme aufgrund des Rezidivs wurden diese Patienten in der weiteren statistischen Auswertung als Patienten mit erlittenem cSDH-Rezidiv gewertet.

## Präoperative Wertungsskalen

**Tab. 1:** ASA-Klassifizierung (modifiziert nach Doyle et al., 2022)

1	Gesunder Patient.
2	Patient mit leichter Erkrankung ohne Beeinträchtigung.
3	Patient mit Erkrankung mit Beeinträchtigung.
4	Patient mit lebensbedrohlicher Erkrankung.
5	Präfinaler Patient. Überleben ohne Operation unwahrscheinlich.
6	Verstorbener Patient.

**Tab. 2:** Glasgow Coma Scale (modifiziert nach Mckee et al., 2015)

15 - 13	Leichtes Schädel-Hirn-Trauma
12 - 9	Mittelschweres Schädel-Hirn-Trauma
8 - 3	Schweres Schädel-Hirn-Trauma

## Postoperative Wertungsskalen

**Tab. 3:** Glasgow Outcome Scale (modifiziert nach Wilson et al., 2021)

1	Tod
2	Patient in einem vegetativen Zustand
3	Patient bei Bewusstsein, schwerbehindert
4	Patient stark limitiert aufgrund einer mäßigen Behinderung
5	Patient mit leichter bis gar keiner Behinderung

**Tab. 4:** Markwalder Grading Scale (modifiziert nach Markwalder, 1981)

<b>0</b>	Patient ist neurologisch unauffällig.
<b>1</b>	Patient zeigt milde Symptome wie Kopfschmerzen oder leichte neurologische Defizite.
<b>2</b>	Patient ist schläfrig mit verschiedenen neurologischen Defiziten.
<b>3</b>	Patient ist stuporös, reagiert jedoch auf Schmerzreize. Fokale Anzeichen.
<b>4</b>	Patient ist komatös und ohne motorische Reaktion. Enthirnungsstarre.

**Tab. 5:** Modifizierte Rankin-Skala (modifiziert nach Broderick et al., 2017)

<b>0</b>	Symptomloser Patient.
<b>1</b>	Nicht relevante Einschränkung. Neurologische Symptome möglich.
<b>2</b>	Geringe Einschränkung. Selbstversorgung im Alltag möglich.
<b>3</b>	Mittelschwerer Einschränkung. Hilfe im Alltag nötig. Mobil mit Gehhilfe.
<b>4</b>	Hochgradiger Einschränkung. Hilfe bei Körperpflege nötig. Nicht eigenständig mobil.
<b>5</b>	Hochgradige Behinderung. Auf pflegerische Hilfe angewiesen. Bettlägerig.
<b>6</b>	Tot.

#### Definition der Dehydratation

Da es zum Zeitpunkt der Studie keinen allgemein gültigen Wert oder Wertebereich für eine klinisch diagnostizierte Dehydratation gab, dienten die präoperativ im Serum gemessenen Harnstoff- (U) und Kreatinin-Werte (Cr) als Ausgangswerte (Gunst et al., 2019; Lehman et al., 2021). Diese wurden nach Billington in Verhältnis gesetzt und berechnet (Billington et al., 2018). Anschließend wurde ein Wert von  $> 80$  beim Verhältnis  $U / Cr$  als Dehydratation definiert (Eizenberg et al., 2021; Rowat et al., 2012). Des Weiteren wurde der Wert der erwarteten glomerulären Filtrationsrate wie auch der Harnstoff- und Natrium-Wert, als binäre Variablen ausgedrückt. Diese lauteten für  $eGFR < 30 \text{ ml / min}$  und  $\geq 30 \text{ ml / min}$ , für Harnstoff  $\leq 7,5 \text{ mmol / L}$  und  $> 7,5 \text{ mmol / L}$ , sowie für Natrium  $\leq 145 \text{ mmol / L}$  und  $> 145 \text{ mmol / L}$  (Wojszel, 2020) bzw. dem amerikanischen Standard

entsprechend für Harnstoff  $\leq 135$  mg / dl und  $> 135$  mg / dl und für Natrium  $\leq 2610$  mg / dl und  $> 2610$  mg / dl.

Ein bei Dehydratation durch Harnauscheidung und Schwitzen ausgelöster, sinkender Natriumspiegel kann zu Krankheitserscheinungen führen und in einer Hyponatriämie gipfeln (Armstrong, 2021).

Die eGFR gibt Aufschluss über die Nierenfunktion, welche bei Einschränkung wiederum zu Anomalien hinsichtlich der Wasserhomöostase führen kann. Dies kann ein vorzeitiger Ausdruck von u.a. Hirnatrophie oder neuronaler Funktionsstörungen sein (Lauriola et al., 2018).

Ein erhöhter Harnstoffwert verweist ebenso auf eine Dehydratation (Hoxha et al., 2014).

### Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Der Mann-Whitney-U-Test wurde genutzt um die kontinuierlichen Variablen zu vergleichen. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit  $p < 0,05$  definiert. Der Fischer-Yates-Test (Exakter Test nach Fischer) wurde zum Vergleich der binären Variablen der Patienten mit Dehydratation versus der Patienten ohne Dehydratation genutzt. Zusätzlich wurde zur Analyse von unabhängigen präoperativen Prädiktoren eines möglichen Rezidivs des cSDHs eine binäre logistische Regression genutzt. Das Einbeziehen der Variablen der multivariablen Analyse hätte womöglich zu einem Verlust von relevanten Informationen führen können, da sich die Daten der 9 Patienten, welche bei Aufnahme dehydratisiert waren, lediglich unbedeutend von denen der hydratisierten Patienten unterschieden und wurde daher gemäß Heinze et al. (2018) behandelt. Selbige Daten erreichten bei der univariaten Analyse statistische Bedeutsamkeit hinsichtlich einer Vorhersage von Rezidiven.

So zeigte sich in der Auswertung der Daten, dass es im multivariaten Vergleich keine statistisch bedeutsame Abweichung ergab.

### 1.3 Ergebnisse

#### Patientendaten

265 Patienten wurden zwischen 2015 und 2019 in der Neurochirurgie des Universitätsklinikum Bonn aufgrund eines traumatischen cSDHs operativ versorgt und in die vorliegende Analyse eingeschlossen. 36 % (n = 95) der Patienten waren weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 79 Jahren (Interquartilsabstand [IQR] 73 - 85). Hinsichtlich bestehender Komorbiditäten litten 20 % (n = 53) der Patienten an Diabetes Mellitus. 60 % (n = 160) der 265 Patienten litten an einer behandlungsbedürftigen arteriellen Hypertonie. 61 % (n = 161) der gesamten Kohorte wurden bereits aus anderen Gründen mittels gerinnungshemmender Medikation therapiert. In 27 % der Fälle (n = 71) war das cSDH beidseitig. In 82 % der Fälle (n = 218) zeigte sich ein MLS im präoperativen CT. Bei 37 % (n = 99) der Patienten überschritt der MLS 5 mm. Bei ebenfalls 37 % (n = 97) war eine Septierung des SDHs im präoperativen CT zu erkennen. 98 % (n = 259) aller Patienten wurden ausschließlich mit einer Bohrlochtrepanation versorgt. In 6 Fällen (2 %) wurde diese zu einer Kraniotomie erweitert. Die OP-Dauer betrug im Schnitt 33 Minuten (IQR 24 - 45). Durchschnittlich wurden die 265 Patienten 6 Tage stationär überwacht (IQR 4 - 9).

#### Rezidivrisiko für ein cSDH und Risikofaktoren

In 32 Fällen (12 %) war aufgrund eines Rezidivs des cSDHs ein erneuter chirurgischer Eingriff von Nöten. Bei diesen 32 Patienten lag der mittlere Wert der Markwalder Grading Scale bei 1 (IQR 0 - 1). Der Mittelwert der Glasgow Coma Scale bei 15 (IQR 15 - 15). Der mittlere Wert der Glasgow Outcome Scale lag bei 5 (IQR 4 - 5). Die Modifizierte Rankin-Skala lag bei Entlassung bei einem Wert von 1 (IQR 0 - 3) (Vgl. Tab. 6). Es zeigte sich, dass bei den Patienten mit Rezidiv, im Vergleich zu den Patienten ohne Rezidiv, auffällig häufiger ein MLS von über 5 mm (63 % vs. 34 %, p - Wert: 0.003) bestand. 9 Patienten (3 %) waren laut den Ergebnissen ihres Bluttests bei Aufnahme dehydratisiert (U / Cr > 80). Hier fiel auf, dass dehydratisierte Patienten ein Quotenverhältnis (OR) von 56 % hinsichtlich eines Rezidivs aufwiesen, nicht-dehydratisierte Patienten lediglich von 11 % (Dementsprechend stieg die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv bei einem dehydratisierten Patienten, gegenüber einem nicht-dehydratisierten Patienten, um den Faktor 5,1.).

**Tab. 6:** Rezidivrisiko eines cSDHs (modifiziert nach Mainka et al., 2022)

Variabel	kein Rezidiv (n = 233)	Rezidiv (n = 32)	p - Wert
Mittlere MGS (IQR)	1 (1 - 2)	1 (0 - 1)	0.07
Mittlere GCS (IQR)	15 (14 - 15)	15 (15 - 15)	0.55
Mittlere GOS bei Entlassung (IQR)	5 (4 - 5)	5 (4 - 5)	0.70
Mittlere mRS bei Entlassung (IQR)	1 (0 - 3)	1 (0 - 3)	0.77
präoperativer MLS > 5 mm	79 (34 %)	20 (63 %)	0.003
vorbestehender Diabetes Mellitus	42 (18 %)	11 (34 %)	0.06

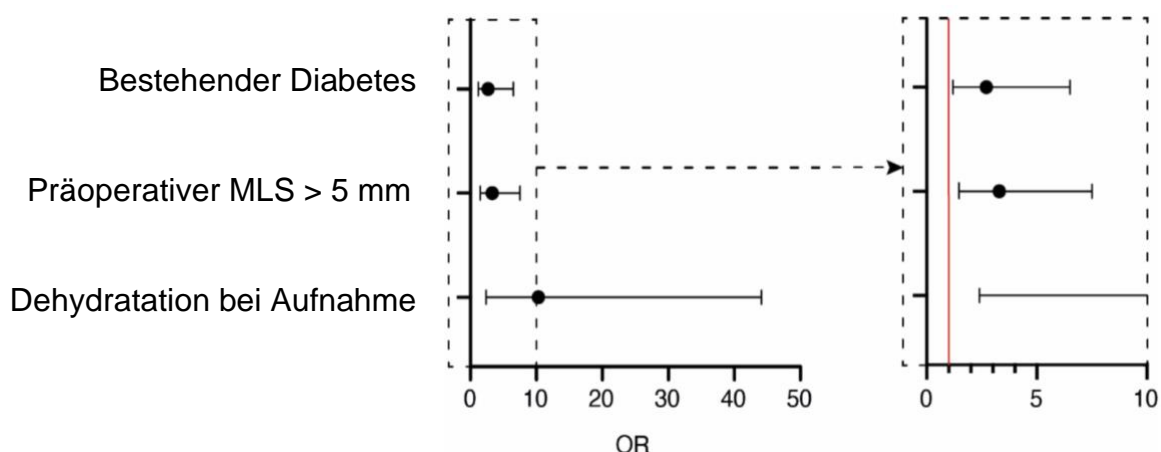
**Tab. 7:** Dehydrationsstatus bei Aufnahme (modifiziert nach Mainka et al., 2022)

Variabel	Keine Dehydratation	Dehydratation	p - Wert
eGFR < 30 ml / min bei Aufnahme	6 (2 %)	9 (100 %)	< 0,0001
Harnstoff > 7,5 mmol / L bei Aufnahme	58 (23 %)	6 (67 %)	0,007
Na > 145 mmol / L	7 (3 %)	1 (11 %)	0,24
cSDH-Rezidiv	27 (11 %)	5 (56 %)	0,002

#### Multivariate-Analyse

Die Multivariate-Analyse zeigte, dass eine präoperative Mittellinienverschiebungen von über 5 mm ( $p = 0.003$ , OR 3.3, 95 % CI 1.5 - 7.5), ein vorbestehender Diabetes Mellitus ( $p = 0.02$ , OR 2.7, 95 % CI 6.5) sowie eine Dehydratation bei Patientenaufnahme ( $p = 0.002$ , OR 10.3, 95 % CI 2.4 - 44.1) für das Vorkommen eines Rezidivs des cSDHs unabhängig voneinander ursächlich zu sein scheinen (siehe Abbildung 1).





**Abb. 1.:** Multivariate Analyse der Rezidive der cSDH nach operativem Eingriff (modifiziert nach Mainka et al., 2022)

#### 1.4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie deuten an, dass eine Dehydratation bei Patientenaufnahme ( $U / Cr > 80$ ) für das Aufkommen eines operationsbedürftigen cSDHs ein bedeutender unabhängiger Prädiktor zu sein scheint. Die Studie zeigte, dass die Anzahl von Rezidiven bei dehydratisierten Patienten um das 5,1-fache höher war als bei ausreichend hydrierten Patienten.

Im Allgemeinen reichen die Effekte einer Dehydratation von der Abnahme der Gehirnaktivität und -funktion (Pross, 2017) über erhöhte Morbidität wie auch Mortalität und Invalidität (Hooper et al., 2014) zu allgemeinem Infektionsgeschehen und cerebral vaskuläre Traumata (Lavizzo-Mourey, 1987).

Wirkt ein cSDH als additiver Stressor, kann die kognitive Leistung bei ohnehin geschwächten Patienten zusätzlich behindert werden und die Auswirkung einer Dehydratation weiter verstärken. Zusätzlich erhöht sich dadurch die Morbidität und Mortalität der Patienten, welche sich meist in einem fortgeschrittenen Alter befinden (Benton, 2011; Elias et al., 2016; Hooper et al., 2016; Teno et al., 2013).

Eine Abnahme des Gehirnvolumens kann mittels Rehydratation partiell wiederhergestellt werden und wirkt so der erhöhten Vulnerabilität des Gehirns entgegen.

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde erstmalig der mögliche Zusammenhang zwischen einer präoperativ bestehenden Dehydratation und dem postoperativen

Auftreten eines revisionsbedürftigen Rezidivs bei traumatischen cSDH untersucht. Die Gründe für diesen Zusammenhang leiten sich unter anderem aus einer signifikanten, Vergrößerung des ventrikulären Systems nach Dehydratation bei unverändertem Gehirnvolumen (Dickson et al., 2005) her. Diese verursacht eine erhöhte Anfälligkeit von Verletzungen des Gehirns nach Kopfverletzungen (Kempton et al., 2009; Tan et al., 2019). Mittels Rehydratation durch Flüssigkeitssubstitution kann eine geringe Abnahme der Hirnvolumens teilweise wiederhergestellt werden (Nakamura et al., 2009). Bei Janowski et al. (2012) wurde so eine zusätzliche Abnahme der Größe des SDHs erreicht, welche wahrscheinlich auf die Reexpansion des Gehirns zurückzuführen ist. Ob sich aus den Ergebnissen dieser Assoziation weitere klinische Konsequenzen ergeben, bleibt anhand der vorliegenden Datenlage unsicher. Zumindest hatten andere Studien zum Rezidiv-Verhalten bei cSDH (unabhängig von einer präoperativen Dehydratation) ein forciertes Flüssigkeitsmanagement angeregt (Han et al., 2022; Janowski et al., 2012). Es bleibt aber festzuhalten, dass möglicherweise mit der Dehydratation ein weiterer, präoperativ erkennbarer Parameter dargestellt werden konnte, der in der klinischen Situation eine Entscheidungshilfe darstellen könnte.

Andererseits bleibt festzuhalten, dass die vorliegende Studie einige Limitierungen vorzuweisen hat. So mindert die Kohortengröße von 256 Patienten die Möglichkeit, die Ergebnisse uneingeschränkt anzuwenden. Ebenso war nur eine relativ geringe Anzahl der Patienten bei Aufnahme, nach der von uns genutzten Definition, dehydratisiert. Dem voraus stellt auch das Fehlen einer allgemeingültigen Definition einer Dehydratation eine weitere Einschränkung dar. Der retrospektive Charakter erlaubte es zudem nicht, das variierende Spektrum der Laborwerte der Patientenkohorte zu vervollständigen bzw. eine absolute Uniformität zu schaffen und limitiert dementsprechend ebenfalls die Möglichkeit zur Verallgemeinerung. Nichtsdestotrotz stellt diese Arbeit die erstmalige Identifikation einer klinischen Dehydratation bei Aufnahme als möglichen Prädiktor für operationsbedürftige Rezidive chronischer Subduralhämatome dar und sollte aus diesem Grunde in künftigen Untersuchungen berücksichtigt werden. Die in der Studie gewonnenen Erkenntnissen dürfen Anreiz für weitere multizentrische Studien hinsichtlich des Zusammenhangs von Dehydratation und Rezidiven chronischer Subduralhämatome geben.

## 1.5 Zusammenfassung

Das chronische Subduralhämatom (cSDH) stellt eine chronische Blutansammlung im Subduralraum dar und kann im Rahmen von Bagatelltraumata eine typische Folge des milden Schädel-Hirn-Trauma darstellen. Das cSDH tritt hierbei vermehrt bei Patienten mit fortgeschrittenem Lebensalter auf, welche oft vorbestehend antikoaguliert sind. Typische Symptome eines klinisch relevanten cSDHs sind Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schwindel/Vertigo, Einschränkungen des Orientierungsvermögens, neurologische Defizite und/oder fokale Anfälle. Zu etablierten Risikofaktoren für Rezidive von cSDH zählt neben der Hämatomgröße, die Septierung, die präoperative Mittellinienverlagerung, ein erhöhtes Alter, eine reduzierte präoperative Vigilanz und eine bereits bestehende antikoagulative Medikation. Der mögliche Zusammenhang zwischen einer präoperativen Dehydratation und dem cSDH-Rezidivrisiko wurde bislang nicht untersucht und stellte daher die Grundfrage der vorliegenden Arbeit dar.

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 265 Patienten mit operativ versorgtem cSDH. Der operative Eingriff wurde stets mittels einer BHT begonnen. Diese wurde, sofern die Notwendigkeit vorlag, zu einer Kraniotomie erweitert. Die Patientendaten wurden retrospektiv katalogisiert und untersucht. Dazu zählten die initialen Laborwerte sowie klinische Symptome, Komorbiditäten und bestehende antikoagulierende Medikation. Zur Verlaufskontrolle sowie zur Bestimmung von operativen und postoperativen Behandlungsmaßnahmen wurden prä- und postoperative CTs genutzt. Als Rezidiv des cSDHs wurde eine erneut operativ zu versorgende subdurale Blut- und/oder Flüssigkeitsansammlung nach zuvor erfolgtem operativem Eingriff nach über 30 Tagen gewertet. Eine präoperative Dehydratation wurde anhand des Verhältnisses der Kreatinin- (Cr) und Harnstoffwerte (U) definiert. Als Dehydratation wurde der Wert  $U / Cr > 80$  festgelegt.

Die Ergebnisse der Univariaten-Analyse zeigten, dass es bei 56% (n = 5) der dehydratisierten Patienten zu einem Rezidiv kam. Bei den nicht-dehydratisierten Patienten lag die relative Anzahl der Betroffenen bei 11% (n = 27). Die Multivariate-Analyse ergab, dass eine Dehydratation bei Aufnahme, eine präoperative Mittellinienverschiebung von über 5 mm sowie ein vorbestehender Diabetes Mellitus unabhängige, signifikante Prädiktoren eines cSDH-Rezidivs darstellen. Die hier nun untersuchten Auswirkungen von Dehydratation bei Patientenaufnahme lassen auf

mögliche Vorteile eines präoperativen Flüssigkeitsmanagements (Ferry, 2005; Bunn et al., 2015) bei den betroffenen Patienten schließen. Allerdings müssen die Einschränkungen der Aussagekraft der Studie bedacht werden. So handelt es sich bei der Studienkohorte um ein relativ kleines Patientenkollektiv, welches die allgemeine Aussagekraft einschränkt. Ebenso sorgt die Varianz der Laborwertspektren und das Fehlen einer allgemeingültigen Definition einer Dehydratation für eine limitierte Aussagekraft der Studie. Dennoch sollte in künftigen Studien der Effekt einer Dehydratation bei Einlieferung der Patienten mit cSDH bedacht werden, da eine Dehydratation ein unabhängiger Prädiktor für ein operationsbedürftiges Rezidiv eines cSDH zu sein scheint.

#### 1.6 Literaturverzeichnis

Armstrong LE. Rehydration during Endurance Exercise: Challenges, Research, Options, Methods. *Nutrients*. 2021; 13 (3): 887

Bartley A, Jakola AS, Tisell M. The influence of irrigation fluid temperature on recurrence in the evacuation of chronic subdural hematoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020; 162 (3): 485-488

Benton D., Dehydration Influences Mood and Cognition: A Plausible Hypothesis? *Nutrients*. 2011; 3 (5): 555–573

Billington CK, Appleton JP, Berge E, Sprigg N, Glover M, Bath PMW. Impact of hydration status on haemodynamics, effects of acute blood pressure-lowering treatment, and prognosis after stroke. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84 (12): 2914-2922

Blaauw J, Meelis GA, Jacobs B, van der Gaag NA, Jellema K, Kho KH, Groen RJM, van der Naalt J, Lingsma HF, den Hertog H. M.. Presenting symptoms and functional outcome of chronic subdural hematoma patients. *Acta Neurol Scand*. 2022; 145 (1): 38-46

Borger V, Vatter H, Oszvald A, Marquardt G, Seifert V, Guresir E. Chronic subdural haematoma in elderly patients: a retrospective analysis of 322 patients between the ages of 65-94 years. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154 (9): 1549-1554

Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017; 48 (7): 2007-2012

Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberg JE, Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery*. 2006; 58 (3 Suppl): S16-24

Bunn D, Jimoh F, Wilsher SH, Hooper L. Increasing fluid intake and reducing dehydration risk in older people living in long-term care: a systematic review. *Am Med Dir Assoc*. 2015; 16 (2): 101-113

Dickson JM, Weavers HM, Mitchell N, Winter EM, Wilkinson ID, Van Beek EJR, Wild JM, Griffiths PD. The effects of dehydration on brain volume -- preliminary results. *Int J Sports Med*. 2005; 26 (6): 481-485

Dmitrieva NI, Burg MB. Elevated sodium and dehydration stimulate inflammatory signaling in endothelial cells and promote atherosclerosis. 2015; 10 (6): e0128870

Doyle D. J., Goyel A., Garmon E. H., American Society of Anesthesiologists Classification. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022

Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE, Hickman ZL, DeRosa PL, Andersen KN, Sussman E, Carpenter A, Connolly Jr ES. The surgical management of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev*. 2012; 35 (2): 155-169

Edlmann E, Giorgi-Coll S, Whitfield PC, Carpenter KLH, Hutchinson PJ. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy. *J Neuroinflammation*. 2017; 14 (1): 108

Eizenberg Y, Grossman E, Tanne D, Koton S. Admission Hydration Status and Ischemic Stroke Outcome-Experience from a National Registry of Hospitalized Stroke Patients. *J Clin Med*. 2021; 10 (15): 3292

Elias S, Hoffman R, Saharov G, Brenner B, Nadir Y. Dehydration as a Possible Cause of Monthly Variation in the Incidence of Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22 (6): 569-574

Feghali J, Yang W, Huang J. Updates in Chronic Subdural Hematoma: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, Treatment, and Outcome. *World Neurosurg*. 2020; 141:339-345  
Ferry M. Strategies for ensuring good hydration in the elderly. *Nutr Rev*. 2005; 63 (6 Pt 2): S22-29

Fotinos AF, Mintun MA, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL. Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol*. 2008; 65 (1): 113-120

Fujitani S, Ishikawa O, Miura K, Takeda Y, Goto H, Maeda K. Factors predicting contralateral hematoma growth after unilateral drainage of bilateral chronic subdural hematoma. *J Neurosurg*. 2017; 126 (3): 755-759

Gelabert-Gonzalez M, Iglesias-Pais M, Garcia-Allut A, Martinez-Rumbo R. Chronic subdural haematoma: surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005; 107 (3): 223-229

Gunst J, Kashani KB, Hermans G. The urea-creatinine ratio as a novel biomarker of critical illness-associated catabolism. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (12): 1813-1815

Han M-H, Rye JI, Kim CH, Kim JM, Cheong JH, Yi H-J. Predictive factors for recurrence and clinical outcomes in patients with chronic subdural hematoma. *J Neurosurg*. 2017; 127 (5): 1117-1125

Han S, Feng Y, Xu C, Li X, Zhu F, Li Z, Zhang C, Bie L. Brain re-expansion predict the recurrence of unilateral CSDH: A clinical grading system. *Front Neurol.* 2022; 13: 908151

Hani L, Vulcu S, Branca M, Fung C, Z'Graggen WJ, Murek M, Raabe A, Beck J, Schucht P. Subdural versus subgaleal drainage for chronic subdural hematomas: a post hoc analysis of the TOSCAN trial. *J Neurosurg.* 2019; 1-9

Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician. *Biom J.* 2018; 60 (3): 431-449

Holl DC, Volovici V, Dirven CMF, Peul WC, van Kooten F, Jellema K, van der Gaag NA, Miah IP, Kho KH, den Hertog HM, Lingsma HF, Dammers R, Dutch Chronic Subdural Hematoma Research Group (DSHR). Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World Neurosurg.* 2018; 116: 402-411.e2

Honda M, Maeda H. Intraoperative hematoma volume can predict chronic subdural hematoma recurrence. *Surg Neurol Int.* 2021; 12: 232

Hooper L, Bunn D, Jimoh FO, Fairweather-Tait SJ. Water-loss dehydration and aging. *Mech Ageing Dev.* 2014; 136-137: 50-8

Hooper L, Bunn DK, Downing A, Jimoh FO, Groves J, Free C, Cowap V, Potter JF, Hunter PR, Shepstone L. Which Frail Older People Are Dehydrated? The UK DRIE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71 (10): 1341-1347

Ichimaru S, Takahara K, Nakaya M, Yoshida K, Fujii K. Neuroendoscopic Technique for Recurrent Chronic Subdural Hematoma with Small Craniotomy. *Turk Neurosurg.* 2020; 30 (5): 701-706

Illiescu A. Current diagnosis and treatment of chronic subdural haematomas. *J Med Life.* 2015; 8 (3): 278-84

Ironside N, Nguyen C, Do Q, Ugiliweneza B, Chen C-J, Sieg EP, James RF, Ding D. Middle meningeal artery embolization for chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2021; 13 (10): 951-957

Jack A, O'Kelly C, McDougall C, Findlay JM. Predicting recurrence after chronic subdural haematoma drainage. *Can J Neurol Sci.* 2015; 42 (1): 34-39

Jang KM, Choi HH, Mun HY, Nam TK, Park YS, Kwon JT. Critical Depressed Brain Volume Influences the Recurrence of Chronic Subdural Hematoma after Surgical Evacuation. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 1145

Janowski M, Kunert P. Intravenous fluid administration may improve post-operative course of patients with chronic subdural hematoma: a retrospective study. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e35634

Kempton MJ, Ettinger U, Schmechtig A, Winter EM, Smith L, McMorris T, Wilkinson ID, Williams SCR, Smith MS. Effects of acute dehydration on brain morphology in healthy humans. *Hum Brain Mapp.* 2009; 30 (1): 291-298

Laldjising ERA, Cornelissen FMG, Gadjradj PS. Practice variation in the conservative and surgical treatment of chronic subdural hematoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 195: 105899

Lauriola M, Mangiacotti A, D'Onofrio G, Cascavilla L, Paris F, Paroni G, Seripa D, Greco A, Sancarlo D. Neurocognitive Disorders and Dehydration in Older Patients: Clinical Experience Supports the Hydromolecular Hypothesis of Dementia. *Nutrients.* 2018; 10 (5): 562

Lavizzo-Mourey RJ. Dehydration in the elderly: a short review. *J Natl Med Assoc.* 1987; 79 (10): 1033-1038

Lee K-S. How to Treat Chronic Subdural Hematoma? Past and Now. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019; 62 (2): 144-152



Lehmann F, Schenk LM, Bernstock JD, Bode C, Borger V, Gessler F, Güresir E, Hamed M, Potthoff A-L, Putensen C, Schneider M, Zimmermann J, Vatter H, Schuss P, Hadjiathanasiou A. Admission Dehydration Status Portends Adverse Short-Term Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2021; 10 (24): 5939

Leroy HA, Aboukais R, Reyns N, Bourgeois P, Labreuche J, Duhamel A, Lejeune JP. Predictors of functional outcomes and recurrence of chronic subdural hematomas. *J Clin Neurosci*. 2015; 22 (12): 1895-1900

Link TW, Rapoport BI, Paine SM, Kamel H, Knopman J. Middle meningeal artery embolization for chronic subdural hematoma: Endovascular technique and radiographic findings. *Interv Neuroradiol*. 2018; 24 (4): 455-462

Mainka N, Borger V, Hadjiathanasiou A, Hamed M, Potthoff A-L, Vatter H, Schuss P, Schneider M. Dehydration Status at Admission Predicts Recurrence in Patients with Traumatic Chronic Subdural Hematoma: *J Clin Med*. 2022; 11 (5): 1178

Májovský M, Masopust V, Netuka D, Beneš V. Flexible endoscope-assisted evacuation of chronic subdural hematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158 (10): 1987-1992

Májovský M, Netuka D, Beneš V, Kučera P. Burr-Hole Evacuation of Chronic Subdural Hematoma: Biophysically and Evidence-Based Technique Improvement. *J Neurosci Rural Pract*. 2019; 0 (1): 113-118

Manz F, Wentz A. The importance of good hydration for the prevention of chronic diseases. *Nutr Rev*. 2005; 63 (6 Pt 2): S2-5

Markwalder TM. Chronic subdural hematomas: a review. *J Neurosurg*. 1981; 54(5): 637-645

Mckee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015; 127: 45-66

Merrill SA, Khan D, Richards AE, Kalani MA, Patel NP, Neal MT. Functional recovery following surgery for chronic subdural hematoma. *Surg Neurol Int.* 2020; 11: 450

Miah IP, Tank Y, Rosendaal FR, Peul WC, Dammers R, Lingsman HF, den Hertog HM, Jellema K, van der Gaag NA, Dutch Chronic Subdural Hematoma Research Group. Radiological prognostic factors of chronic subdural hematoma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology.* 2021; 63 (1): 27-40

Montano N, Stifano V, Skrap B, Mazzucchi E. Management of residual subdural hematoma after burr-hole evacuation. The role of fluid therapy and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2017; 46: 26-29

Nakamura K, Brown RA, Araujo D, Narayanan S, Arnold DL. Correlation between brain volume change and T2 relaxation time induced by dehydration and rehydration: implications for monitoring atrophy in clinical studies. *Neuroimage Clin.* 2014; 6: 166-170

Park H-R, Lee K-S, Shim J-J, Yoon S-M, Bae H-G, Doh J-W. Multiple Densities of the Chronic Subdural Hematoma in CT Scans. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013; 54 (1): 38-41

Poon MTC, Rea C, Koliass AG, Brennan PM, British Neurosurgical Trainee Research Collaborative (BNTRC). Influence of Antiplatelet and Anticoagulant Drug Use on Outcomes after Chronic Subdural Hematoma Drainage. *J Neurotrauma.* 2021; 38 (8): 1177-1184

Pross N. Effects of Dehydration on Brain Functioning: A Life-Span Perspective. *Ann Nutr Metab.* 2017; 70 Suppl 1: 30-36

Rowat A, Graham C, Dennis M. Dehydration in hospital-admitted stroke patients: detection, frequency, and association. *Stroke.* 2012; 43 (3): 857-859

Sahyouni R, Goshtasbi K, Mahmoodi A, Tran DK, Chen JW. Chronic Subdural Hematoma: A Perspective on Subdural Membranes and Dementia. *World Neurosurg.* 2017; 108: 954-958

Sarin A, Thill A, Yaklin CW. Neonatal Hypernatremic Dehydration. *Pediatr Ann.* 2019; 48 (5): e197-e200

Sharma R, Rocha E, Pasi M, Lee H, Patel A, Singhal AB. Subdural Hematoma: Predictors of Outcome and a Score to Guide Surgical Decision-Making. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (11): 105180

Schantz J-T, Lim T-C, Ning C, Teoh SH, Tan KC, Wang SC, Hutmacher DW. Cranioplasty after trephination using a novel biodegradable burr hole cover: technical case report. *Neurosurgery.* 2006; 58 (1 Suppl): ONS-E176

Shlobin NA, Kedda J, Wishart D, Garcia RM, Rosseau G. Surgical Management of Chronic Subdural Hematoma in Older Adults: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021; 76 (8): 1454-1462

Smith CJ. Pediatric Thermoregulation: Considerations in the Face of Global Climate Change. *Nutrients.* 2019; 11 (9): 2010

Soleman J, Nocera F, Mariani L. The conservative and pharmacological management of chronic subdural haematoma. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14398

Solou M, Ydreos I, Gavra M, Papadopoulos EK, Banos S, Boviatsis EJ, Savvanis G, Stavrinou LC. Controversies in the Surgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: A Systematic Scoping Review. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12 (9): 2060

Song DH, Kim YS, Chun HJ, Yi HJ, Bak KH, Ko Y, Oh SJ. The Predicting Factors for Recurrence of Chronic Subdural Hematoma Treated with Burr Hole and Drainage. *Korean J Neurotrauma.* 2014; 10 (2): 41-48

Song P, Li Z, Ke Y, Wang W, Wei H, Ji B, Liu J, Chen Q, Cai Q. A novel imaging classification system for the neuroendoscopic treatment of chronic subdural hematoma. *Am J Transl Res*. 2021; 13 (11): 12235–12248

Stavrinou P, Katsigiannis S, Lee JH, Hamisch C, Krischek B, Mpotsaris A, Timmer M, Goldbrunner R. Risk Factors for Chronic Subdural Hematoma Recurrence Identified Using Quantitative Computed Tomography Analysis of Hematoma Volume and Density. *World Neurosurg*. 2017; 99: 465-470

Stookey JD, Purser JL, Pieper CF, Cohen HJ. Plasma hypertonicity: another marker of frailty? *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (8): 1313-1320

Takroni R, Zagzoog N, Patel N, Martyniuk A, Singh S, Farrokhyar F, Trivedi A, Alotaibi M, Algird A. Comparison of Two Drainage Systems on Chronic Subdural Hematoma Recurrence. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2021. doi: 10.1055/a-1698-6212

Tan XR, Low ICC, Stephenson MC, Kok T, Nolte HW, Soong TW, Lee JKW. Altered brain structure with preserved cortical motor activity after exertional hyponatremia: a MRI study. *J Appl Physiol* (1985). 2019; 127 (1): 157-167

Tang AR, Lan M, Kelly KA, Guidry BS, Yengo-Kahn AM, Kelly PD, Chotai S, Morone PJ. Predicting for Lost to Follow-up in Surgical Management of Patients with Chronic Subdural Hematoma. *World Neurosurg*. 2021; 148: e294-e300

Teno JM, Gozalo P, Mitchell SL, Tyler D, Mor V. Survival after multiple hospitalizations for infections and dehydration in nursing home residents with advanced cognitive impairment. *JAMA*. 2013; 310 (3): 319-320

Uda H, Nagm A, Ichinose T, Onishi Y, Yoshimura M, Tsuruno T, Ohata K. Burr hole drainage without irrigation for chronic subdural hematoma. *Surg Neurol Int*. 2020; 11: 89

Uno M, Toi H, Hirai S. Chronic Subdural Hematoma in Elderly Patients: Is This Disease Benign?. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017; 57(8): 402-409

Unterhofer C, Freyschlag CF, Thome C, Ortler M. Opening the Internal Hematoma Membrane Does Not Alter the Recurrence Rate of Chronic Subdural Hematomas: A Prospective Randomized Trial. *World Neurosurg*. 2016; 92: 31-36

Weigel R, Schmiedek P, Krauss JK. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74 (7): 937-943

Wilson L, Boase K, Nelson LD, Temkin NR, Giacino JT, Markowitz AJ, Maas A, Menon DK, Teasdale G. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *J Neurotrauma*. 2021; 38 (17): 2435-2446

Wojszel ZB, What Serum Sodium Concentration Is Suggestive for Underhydration in Geriatric Patients? *Nutrients*. 2020; 12 (2): 496

Yadav YR, Parihar V, Namdev H, Bajaj J. Chronic subdural hematoma. *Asian J Neurosurg*. 2016; 11 (4): 330-342

Yamamoto H, Hirashima Y, Hamada H, Hayashi N, Origasa H, Endo S. Independent predictors of recurrence of chronic subdural hematoma: results of multivariate analysis performed using a logistic regression model. *J Neurosurg*. 2003; 98 (6): 1217-1221

Yun HJ, Ding Y. How to remove those bloody collections: Nonsurgical treatment options for chronic subdural hematoma. *Brain Circ*. 2020; 6 (4): 254-259

Zanaty M, Park BJ, Seaman SC, Clifton WE, Woodiwiss T, Piscopo A, Howard MA, Abode-Iyamah K. Predicting Chronic Subdural Hematoma Recurrence and Stroke Outcomes While Withholding Antiplatelet and Anticoagulant Agents. *Front Neurol*. 2020; 10: 1401

Zhang P, Li Y, Huang J, Zhang H, Wang X, Dong L, Yan Z, She L. Chronic subdural haematoma in antithrombotic cohorts: characteristics, surgical outcomes, and recurrence. *Br J Neurosurg.* 2020; 34 (4): 408-415

## 2. Veröffentlichung



Article

# Dehydration Status at Admission Predicts Recurrence in Patients with Traumatic Chronic Subdural Hematoma

Niklas Mainka<sup>1</sup>, Valeri Borger<sup>1</sup> , Alexis Hadjiathanasiou<sup>1,2</sup>, Motaz Hamed<sup>1</sup>, Anna-Laura Potthoff<sup>1</sup>, Hartmut Vatter<sup>1</sup>, Patrick Schuss<sup>1,2</sup> and Matthias Schneider<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; mainka\_niklas@web.de (N.M.); valeri.borger@ukbonn.de (V.B.); alexis.hadjiathanasiou@ukb.de (A.H.); motaz.hamed@ukbonn.de (M.H.); anna-laura.potthoff@ukbonn.de (A.-L.P.); hartmut.vatter@ukbonn.de (H.V.); patrick.schuss@ukb.de (P.S.)

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin, 12683 Berlin, Germany

\* Correspondence: matthias.schneider@ukbonn.de; Tel.: +49-228-265-16518

**Abstract:** Objective: There remains a significant risk of chronic subdural hematoma (CSDH) recurring after treatment. Patient-related predictors and surgical procedures have been investigated in many studies. In contrast, the literature remains scant on reports of the potential impact of dehydration on the admission of affected patients and on the CSDH recurrence rate. Methods: All consecutively admitted patients with CSDH and surgical treatment at the authors' institution between 2015 and 2019 were retrospectively identified. Dehydration was assessed as a blood urea/creatinine (U/Cr) ratio > 80. The association between dehydration on admission and postoperative complication rates, in-hospital mortality, and recurrence of CSDH, with the need for additional surgical treatment, was further analyzed. Results: A total of 265 patients with CSDH requiring surgery were identified. In 32 patients (12%), further surgery was necessary due to the recurrence of CSDH. It was found that 9 of the 265 patients with CSDH (3%) suffered from dehydration at the time of admission. Multivariate analysis revealed diabetes mellitus ( $p = 0.02$ , OR 2.7, 95% CI 1.2–6.5), a preoperative midline shift > 5 mm ( $p = 0.003$ , OR 3.3, 95% CI 1.5–7.5) and dehydration on admission ( $p = 0.002$ , OR 10.3, 95% CI 2.4–44.1) as significant and independent predictors for the development of CSDH recurrence that requires surgery. Conclusion: the present findings indicate that dehydration on admission appears to be an independent predictor for CSDH recurrence that requires surgery.

**Keywords:** dehydration; chronic subdural hematoma; traumatic brain injury; recurrence



**Citation:** Mainka, N.; Borger, V.; Hadjiathanasiou, A.; Hamed, M.; Potthoff, A.-L.; Vatter, H.; Schuss, P.; Schneider, M. Dehydration Status at Admission Predicts Recurrence in Patients with Traumatic Chronic Subdural Hematoma. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1178. <https://doi.org/10.3390/jcm11051178>

Academic Editor: Rafael Badenes

Received: 23 January 2022

Accepted: 19 February 2022

Published: 22 February 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Chronic subdural hematoma (CSDH) is a common sequel to mild traumatic brain injury (TBI) [1]. As a result, an accumulation of blood ensues in the subdural space, which subsequently becomes liquefied over time. Due to the aging population and associated use of anticoagulant medications, the incidence of CSDH is increasing to the point that surgical management of CSDH is predicted to be the most common cranial neurosurgical procedure in adults in the near future. Surgical evacuation of the subdural collection remains the main treatment approach for symptomatic patients [2].

However, up to 20% of patients suffer a recurrence of CSDH [3]. The prediction and, thus, prevention of such a frequently treatable recurrence of bleeding have been the aim of numerous scientific efforts. In addition to the size of the subdural hematoma, septation, age, pre-existing medical conditions, anticoagulant medications, and the placement/location of subdural drains are also enumerated as potential predictors of recurrent CSDH. The conventional manifestations of symptomatic CSDH are often cognitive impairment, gait disturbance, limb weakness and/or headache [1,2].

There is evidence that chronic mild dehydration constitutes a common condition in elderly individuals [4]. Even short periods of fluid restrictions might lead to a 1–2% reduction

in body mass, culminating in increases in self-reported tiredness and headaches, as well as an accelerated decline in the already reduced thirst drives [5]. Moreover, dehydration constitutes a major determinant of morbidity and mortality in elderly patients [6].

In the commonly affected elderly population, such symptoms can often lead to lethargy, and, thus, an accelerated decline in the already reduced thirst drives. The eventual resulting dehydration constitutes a major determinant of morbidity and mortality in elderly patients [6]. Low habitual fluid intake has been linked to several chronic diseases, including urolithiasis, constipation, asthma, cardiovascular disease, elevated risk of infection and diabetic hyperglycemia [4,7,8]. The maintenance, secondary growth, and recurrence of CSDH are known to be driven by progressive inflammatory responses, which lead to intermittent bleeding from the outer CSDH membranes [9]. These inflammatory processes are reflected by mediators such as tissue plasminogen activator (tPA), thrombomodulin, angiotensin-2, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases [9–13]. Dehydration, in turn, has been reported to activate inflammatory signaling, increase the adhesive properties of endothelial cells and lead to vascular changes that promote thickening of the artery walls [14]. Therefore, dehydration-mediated systemic inflammatory responses might lead to the recruitment of immune cells, such as macrophages, that culminate in the reoccurrence of CSDH via the secretion of inflammatory mediators and reformation of inflammation-driven membranes in the subdural space. Against this background, we speculated whether an initial dehydration status might have an impact on CSDH recurrence in patients who have undergone surgical therapy for CSDH.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patients

All medical records of consecutive patients with traumatic brain injury and CSDH treated at our department between 2015 and 2019 were retrospectively screened. Corresponding approval to conduct this study was granted after a detailed evaluation by the local ethics committee. Subsequently, clinical data on patient characteristics, clinical symptoms, comorbidities, initial laboratory values, Markwalder grading scale at admission, Glasgow coma scale (GCS) at admission, Glasgow outcome scale (GOS), modified ranking scale (mRS), and use of anticoagulant medications were extracted from the patient documentation. The diagnosis of CSDH was confirmed preoperatively by cranial computed tomography (CT). Using CT scans, CSDH was radiologically defined as subdural fluid collection of hypodense appearance (<25 Hounsfield units (HU)) compared to physiological brain parenchyma, homogeneous isodense appearance (25–35 HU), layered density type as an indication of several bleeding episodes, as well as mixed density type according to previously published literature [15]. Any anticoagulant medication was paused preoperatively and, depending on the urgency of the surgical procedure, active substitution was initiated according to internal standard operating procedures. Neurosurgical treatment was conducted under general anesthesia. The initial surgical procedure included a single burr hole craniotomy (BHC), and, in some cases, a craniotomy following a patient-specific decision made by the attending surgeon. Chronified subdural blood was aspirated by repeated irrigation with physiological saline. Subdural drainage with a closed system was then performed for several days. The duration of postoperative subdural drainage depended on the amount of subdural fluid/brain re-expansion, which was verified by a postoperative CT scan. Clinical and radiological follow-up by CT scan was obtained in all patients within 3 weeks after discharge from our neurosurgical outpatient department. If subdural fluid persisted, patients were followed up in the outpatient department until its resolution. After abatement of residual hematoma and absence of clinical consequences, any suspended anticoagulant medication was resumed under clinical supervision.

Recurrence of CSDH was defined as clinical recurrence with the onset of new neurologic symptoms, in combination with an increase in subdural fluid collection with compression of the brain surface, by comparing CT scans before and after surgery.



## 2.2. Definition of Dehydration

Currently, there is no standard for the clinical diagnosis of dehydration [16]. Thus, to assess the hydration status of patients with CSDH requiring surgery, serum urea (U) and serum creatinine (Cr) values at the time of preoperative hospitalization were extracted from patient records and used for further analysis. Here, the ratio between U and Cr was calculated for the estimation of dehydration [17]. As in previous reports, dehydration was then defined as a U/Cr ratio  $> 80$ , and an initial U/Cr ratio  $\leq 80$  was defined as the subgroup that was not dehydrated [18]. Furthermore, all available biomarkers of dehydration were expressed as binary variables. For urea, this was  $\leq 7.5$  and  $> 7.5$  mmol/L; for sodium (Na)  $\leq 145$  and  $> 145$  mmol/L; for estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $< 30$  and  $\geq 30$  mL/min.

## 2.3. Statistics

All statistical analyses were conducted using the SPSS computer software package (version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Fisher's exact test was utilized for the comparison of unpaired categorical and binary variables of the two groups with/without dehydration at the time of hospitalization. For the comparison of continuous variables, the Mann–Whitney U test was chosen since the data were mostly not normally distributed. Results with  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

In addition, a binary logistic regression analysis was performed to identify independent preoperative determinable predictors of recurrence of CSDH in patients who had previously undergone surgical therapy regarding the latter. With regard to the only 9 patients with preoperative dehydration, based on the available data, there was no statistically significant difference in variables that might differ in reality between the two groups of patients with or without dehydration. Therefore, the mere inclusion of variables in the multivariate analysis that reach statistical significance in the present univariate analysis may cause a loss of possibly valuable information regarding the prediction of CSDH recurrence, and was avoided in accordance with Heinze et al. [19]. This led to an additional variable selection based on clinical expertise.

## 3. Results

### 3.1. Patient Characteristics

Two hundred and sixty-five patients with CSDH underwent surgery at the Department of Neurosurgery, University Hospital Bonn, from 2015 to 2019. The median age of the treated patients was 79 years (interquartile range [IQR] 73–85). Ninety-five of the patients (36%) were female. Anticoagulant medication was present in 192 patients with CSDH (72%). In terms of pre-existing conditions, 53 patients (20%) suffered from diabetes mellitus and 160 patients (60%) from treatment-requiring arterial hypertension. The median preoperative Markwalder grading scale for the entire group of patients with CSDH was one (IQR 1–2). The respective value for GCS was 15 (14–15).

In 73% of cases, CSDH was unilateral (194/265). Overall, 218 patients (82%) with CSDH demonstrated some form of preoperative midline shift (MLS). In 99 patients (37%), MLS exceeded 5 mm. In 97 cases (37%), the presence of CSDH septations on the targeted side was noted on preoperative imaging. In 259 patients (98%), surgery consisted of BHC, whereas craniotomy was performed in 6 patients with CSDH (2%). The median operation time was 33 min (IQR 24–45). The median hospital stay amounted to 6 days (IQR 4–9).

### 3.2. Dehydration Status at Admission

Of the 265 patients with CSDH and surgical treatment in the present study, a total of 9 patients (3.4%) were dehydrated during their initial blood test performed on admission (U/Cr ratio  $> 80$ ). The baseline characteristics of the patients with versus (vs.) without dehydration are detailed in Table 1. There were no significant differences in demographic characteristics, location/configuration and/or treatment of CSDH during hospitalization.

**Table 1.** Baseline characteristics of patients with and without dehydration.

Variables	Non-Dehydration (n = 256)	Dehydration (n = 9)	p-Value
Median age (IQR, yrs)	79 (73–85)	81 (74–86)	0.71
Female sex	91 (36%)	4 (44%)	0.73
Preoperative anticoagulant medication	186 (73%)	6 (67%)	0.32
Platelet inhibition	23 (9%)	2 (22%)	0.2
Vitamin K antagonists	123 (48%)	3 (33%)	0.5
Combination	40 (16%)	1 (11%)	1.0
Median Markwalder grading scale (IQR)	1 (1–2)	1 (0–1)	0.07
Median GCS (IQR)	15 (14–15)	15 (15–15)	0.55
Unilateral CSDH	185 (72%)	9 (100%)	0.12
Preoperative MLS > 5 mm	94 (37%)	5 (56%)	0.30
Presence of CSDH septations	91 (36%)	6 (67%)	0.08
BHC	250 (98%)	9 (100%)	0.82
Admission Na > 145 mmol/L	7 (3%)	1 (11%)	0.24
Admission eGFR < 30 mL/min	6 (2%)	9 (100%)	<0.0001
Admission urea > 7.5 mmol/L	58 (23%)	6 (67%)	0.007
Recurrence of SDH	27 (11%)	5 (56%)	0.002
Median GOS at discharge (IQR)	5 (4–5)	5 (4–5)	0.55
Median mRS at discharge (IQR)	1 (0–3)	0 (0–1)	0.1

### 3.3. Risk of CSDH Recurrence

Overall, 32 patients (12%) suffered a recurrence of CSDH requiring surgery. In all the patients, recurrent CSDH was treated with revision surgery. The median GOS at discharge for the entire group of patients with CSDH was five (IQR 4–5). The respective value for mRS was one (0–3). The patients who had a recurrence of CSDH demonstrated a preoperative MLS > 5 mm significantly more often compared to patients without a CSDH recurrence (63% vs. 34%,  $p = 0.003$ , OR 3.2, 95% CI 1.5–6.9) (Table 2).

**Table 2.** Baseline characteristics of patients with and without recurrence.

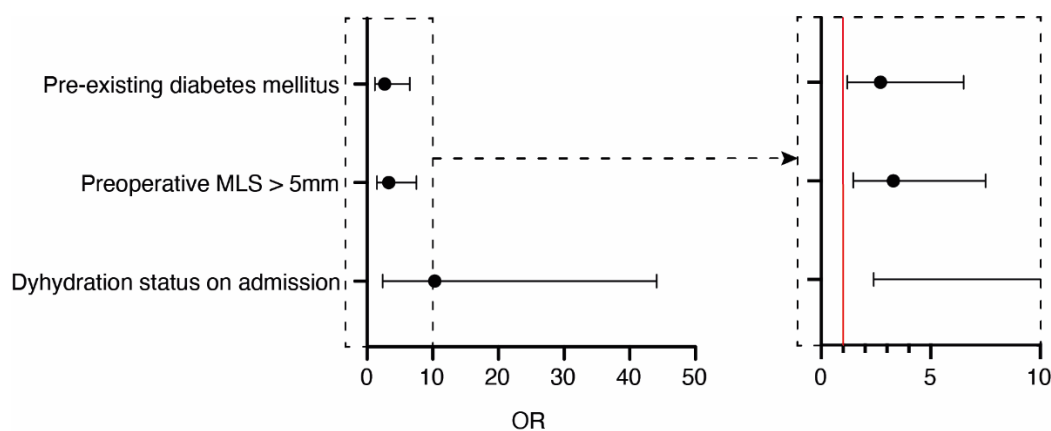
Variables	No CSDH Recurrence (n = 233)	CSDH Recurrence (n = 32)	p-Value
Median age (IQR, yrs)	79 (73–85)	80 (72–85)	0.68
Female sex	85 (37%)	10 (31%)	0.70
Pre-existing diabetes mellitus	42 (18%)	11 (34%)	0.06
Pre-existing arterial hypertension	140 (60%)	20 (63%)	0.85
Preoperative anticoagulant medication	171 (73%)	21 (66%)	0.40
Platelet inhibition	22 (9%)	3 (9%)	1.00
Vitamin K antagonists	112 (48%)	14 (41%)	0.71
Combination	37 (16%)	4 (13%)	0.80
Median Markwalder grading scale (IQR)	1 (1–2)	1 (0–2)	0.83
Median GCS (IQR)	15 (14–15)	15 (14–15)	0.31
Admission U/Cr > 80	4 (2%)	5 (16%)	0.002
Unilateral CSDH	171 (73%)	23 (72%)	0.83
Preoperative MLS > 5 mm	79 (34%)	20 (63%)	0.003
Presence of CSDH septations	83 (36%)	14 (44%)	0.44
BHC	228 (98%)	31 (97%)	0.54
Length of hospital stay (IQR, days)	6 (4–9)	6 (4–10)	0.86
Median GOS at discharge (IQR)	5 (4–5)	5 (4–5)	0.70
Median mRS at discharge (IQR)	1 (0–3)	1 (0–3)	0.77

Neither pre-existing disease, unilateral/bilateral location of CSDH, nor the presence of septations in the hematoma differed significantly between the patients with and without a recurrence of CSDH. Pre-existing diabetes mellitus, which has been reported to constitute a risk factor for CSDH recurrence [20], occurred more frequently in the patients with

subsequent CSDH recurrence than in the patients without recurrence, although no statistical significance was reached in this regard ( $p = 0.06$ ).

#### 3.4. Multivariate Analysis

To identify the independent predictive factors for the post-surgery recurrence of CSDH, a multivariate analysis was conducted based on the dehydration status at admission, and preoperative MLS > 5 mm that had been identified within the univariate analysis, as well as diabetes mellitus, as a known and previously published risk factor [20]. The multivariate analysis revealed pre-existing diabetes mellitus ( $p = 0.02$ , OR 2.7, 95% CI 1.2–6.5), preoperative MLS > 5 mm ( $p = 0.003$ , OR 3.3, 95% CI 1.5–7.5), and dehydration status on admission ( $p = 0.002$ , OR 10.3, 95% CI 2.4–44.1) as significant and independent predictors for the recurrence of CSDH (Nagelkerkes  $R^2$  0.164) (Figure 1).



**Figure 1.** Forest plot. Visualization of the multivariate analysis for CSDH recurrence after initial surgical removal.

#### 4. Discussion

The results of the present series indicate that intake dehydration, detected by  $U/Cr > 80$ , might facilitate the recurrence of CSDH. Certainly, numerous risk factors for CSDH recurrence have previously been demonstrated. To begin with, there is the degree of septation within the hematoma itself [21,22]. Moreover, the benefits and risks of surgical approaches to individual membranes have been sufficiently and well explored/discussed in the past [23,24]. In addition to the characteristics of the hematoma (acute components) and septation, the manner of intraoperative irrigation, as well as insertion of subdural drainage, have also been discussed, in relation to the likelihood of CSDH recurrence [25–28]. Since this certainly constitutes a condition of the elderly, anticoagulant medications have also been mentioned as a potential risk factor for the recurrence of CSDH [29]. This circumstance will certainly be examined more meticulously in the future, since particularly high-risk patients, e.g., those with recent cardiological/endovascular interventions, are also dependent on anticoagulation during care for CSDH, which necessitates weighing up the risks and benefits of anticoagulant medications. Furthermore, the mere age of the patient is also discussed repeatedly as a possible risk factor for CSDH recurrence [29–31]. One line of argumentation is the decrease in brain volume in the elderly, leading to a larger extracerebral volume, which, in turn, may promote the development and progression of CSDH or its recurrence [32,33]. In addition, Jang et al. reported that brain volume depressed by the existing hematoma may also foster recurrence of CSDH, despite surgical evacuation [34]. A reduction in brain volume has also been reported to occur when patients are dehydrated [35], therefore constituting a direct focal (intracranial) correlation between dehydration status and CSDH recurrence. In addition, dehydration is known to induce inflammatory responses and increased adhesive properties in endothelial cells [14]. With regard to inflammatory mediators that facilitate secondary bleeding from CSDH membrane

remnants after surgical therapy [9], dehydration might also impact CSDH recurrence in a systemic manner.

Dehydration is an important facilitator of morbidity and mortality, especially in older and, thus, often more vulnerable patients [36,37]. When an additional stressor (herein CSDH) compounds neurologic/cognitive impairment in already physically debilitated elderly patients, the impact of potential dehydration is further exacerbated. Nursing home patients, with additional dehydration, face additional poor outcomes [38]. Furthermore, a dehydrated state at the time of admission has also been found to significantly affect short-term outcomes in patients with acute ischemic stroke [18,39]. Marginal brain volume reduction, triggered by dehydration of the affected patient, can be partially compensated by rehydration, according to radiological studies [35]. The reciprocal effects of hypervolemic fluid management have also been recognized in the treatment and management of patients with acute brain injuries (e.g., subarachnoid hemorrhage). Montano et al. addressed the consideration of postoperative forced fluid therapy by providing saline solution intravenously to the treated CSDH patient until postoperative day 3 [40]. In this way, an additional reduction in the size of the CSDH was achieved—most likely by re-expansion of the brain. Janowski et al. had previously demonstrated a similar effect [41].

Since the present study demonstrated, for the first time, the impact of apparent prehospital dehydration in patients with CSDH on the likelihood of recurrence, it would be desirable for this to result in earlier identification of those patients who might benefit from such forced fluid management.

## 5. Limitations

This retrospective analysis, from only one medical facility, bears several shortcomings. The number of patients who actually suffered from significant dehydration is relatively small in the present patient cohort; therefore, the generalizability of the findings is limited. The authors intended to assess these data as the first estimation of a potential correlation between an initial dehydration status and the risk of postoperative CSDH recurrence, which might enable the initiation of further multicenter studies in order to cope with the limitation of potential selection bias due to the limited group size in the present study. The lack of a uniform definition of dehydration and the varying availability of all laboratory values make a thorough patient cohort presentation difficult. Furthermore, the retrospective nature did not allow for a causal analysis of reduced GFR values in the dehydration cohort, leaving mutual dependencies between these two variables unexplored. Nevertheless, this is the first attempt to demonstrate the impact of the dehydration status of affected patients with CSDH on the likelihood of recurrence, and should, therefore, be considered in future scientific endeavors.

## 6. Conclusions

The present findings indicate that dehydration on admission appears to be an independent predictor for CSDH recurrence requiring surgery.

**Author Contributions:** Conceptualization, P.S. and M.S.; methodology, N.M., P.S. and M.S.; software, N.M., A.-L.P., P.S. and M.S.; validation, N.M., A.-L.P., P.S. and M.S.; formal analysis, N.M., A.-L.P., P.S. and M.S.; data curation, N.M., P.S. and M.S.; writing—original draft preparation, N.M., P.S. and M.S.; writing—review and editing, N.M., V.B., A.H., M.H., A.-L.P., H.V., P.S. and M.S.; visualization, A.-L.P., P.S. and M.S.; supervision, P.S. and M.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee (protocol code 029/20, date of approval: 18 January 2020).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to the retrospective study design.

**Data Availability Statement:** The data supporting the findings of this study are included within the article.

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

## References

- Kolias, A.G.; Chari, A.; Santarius, T.; Hutchinson, P.J. Chronic subdural haematoma: Modern management and emerging therapies. *Nat. Rev. Neurol.* **2014**, *10*, 570–578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gazzeri, R.; Laszlo, A.; Faiola, A.; Colangeli, M.; Comberiati, A.; Bolognini, A.; Callovini, G. Clinical investigation of chronic subdural hematoma: Relationship between surgical approach, drainage location, use of antithrombotic drugs and postoperative recurrence. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2020**, *191*, 105705. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cofano, F.; Pesce, A.; Vercelli, G.; Mammi, M.; Massara, A.; Minardi, M.; Palmieri, M.; D’Andrea, G.; Fronza, C.; Lanotte, M.M.; et al. Risk of Recurrence of Chronic Subdural Hematomas After Surgery: A Multicenter Observational Cohort Study. *Front. Neurol.* **2020**, *11*, 560269. [[CrossRef](#)]
- Maughan, R.J. Hydration, morbidity, and mortality in vulnerable populations. *Nutr. Rev.* **2012**, *70* (Suppl. 2), S152–S155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shirreffs, S.M. Markers of hydration status. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2003**, *57* (Suppl. 2), S6–S9. [[CrossRef](#)]
- Stookey, J.D.; Purser, J.L.; Pieper, C.F.; Cohen, H.J. Plasma hypertonicity: Another marker of frailty? *J. Am. Geriatr. Soc.* **2004**, *52*, 1313–1320. [[CrossRef](#)]
- Manz, F.; Wentz, A. The importance of good hydration for the prevention of chronic diseases. *Nutr. Rev.* **2005**, *63*, S2–S5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ferry, M. Strategies for ensuring good hydration in the elderly. *Nutr. Rev.* **2005**, *63*, S22–S29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Edlmann, E.; Giorgi-Coll, S.; Whitfield, P.C.; Carpenter, K.L.H.; Hutchinson, P.J. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: Inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy. *J. Neuroinflamm.* **2017**, *14*, 108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ito, H.; Komai, T.; Yamamoto, S. Fibrinolytic enzyme in the lining walls of chronic subdural hematoma. *J. Neurosurg.* **1978**, *48*, 197–200. [[CrossRef](#)]
- Murakami, H.; Hirose, Y.; Sagoh, M.; Shimizu, K.; Kojima, M.; Gotoh, K.; Mine, Y.; Hayashi, T.; Kawase, T. Why do chronic subdural hematomas continue to grow slowly and not coagulate? Role of thrombomodulin in the mechanism. *J. Neurosurg.* **2002**, *96*, 877–884. [[CrossRef](#)]
- Hohenstein, A.; Erber, R.; Schilling, L.; Weigel, R. Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma. *J. Neurotrauma* **2005**, *22*, 518–528. [[CrossRef](#)]
- Nakagawa, T.; Koderu, T.; Kubota, T. Expression of matrix metalloproteinases in the chronic subdural haematoma membrane. *Acta Neurochir.* **2000**, *142*, 61–66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dmitrieva, N.I.; Burg, M.B. Elevated sodium and dehydration stimulate inflammatory signaling in endothelial cells and promote atherosclerosis. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0128870. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Park, H.R.; Lee, K.S.; Shim, J.J.; Yoon, S.M.; Bae, H.G.; Doh, J.W. Multiple Densities of the Chronic Subdural Hematoma in CT Scans. *J. Korean Neurosurg. Soc.* **2013**, *54*, 38–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lacey, J.; Corbett, J.; Forni, L.; Hooper, L.; Hughes, F.; Minto, G.; Moss, C.; Price, S.; Whyte, G.; Woodcock, T.; et al. A multidisciplinary consensus on dehydration: Definitions, diagnostic methods and clinical implications. *Ann. Med.* **2019**, *51*, 232–251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Eizenberg, Y.; Grossman, E.; Tanne, D.; Koton, S. Admission Hydration Status and Ischemic Stroke Outcome—Experience from a National Registry of Hospitalized Stroke Patients. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3292. [[CrossRef](#)]
- Rowat, A.; Graham, C.; Dennis, M. Dehydration in hospital-admitted stroke patients: Detection, frequency, and association. *Stroke* **2012**, *43*, 857–859. [[CrossRef](#)]
- Heinze, G.; Wallisch, C.; Dunkler, D. Variable selection—A review and recommendations for the practicing statistician. *Biom. J. Biom. Z.* **2018**, *60*, 431–449. [[CrossRef](#)]
- Stavrinou, P.; Katsigiannis, S.; Lee, J.H.; Hamisch, C.; Krischek, B.; Mpotsaris, A.; Timmer, M.; Goldbrunner, R. Risk Factors for Chronic Subdural Hematoma Recurrence Identified Using Quantitative Computed Tomography Analysis of Hematoma Volume and Density. *World Neurosurg.* **2017**, *99*, 465–470. [[CrossRef](#)]
- Jack, A.; O’Kelly, C.; McDougall, C.; Findlay, J.M. Predicting recurrence after chronic subdural haematoma drainage. *Can. J. Neurol. Sci.* **2015**, *42*, 34–39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yamamoto, H.; Hirashima, Y.; Hamada, H.; Hayashi, N.; Origasa, H.; Endo, S. Independent predictors of recurrence of chronic subdural hematoma: Results of multivariate analysis performed using a logistic regression model. *J. Neurosurg.* **2003**, *98*, 1217–1221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Unterhofer, C.; Freyschlag, C.F.; Thome, C.; Ortler, M. Opening the Internal Hematoma Membrane Does Not Alter the Recurrence Rate of Chronic Subdural Hematomas: A Prospective Randomized Trial. *World Neurosurg.* **2016**, *92*, 31–36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Majovsky, M.; Masopust, V.; Netuka, D.; Benes, V. Flexible endoscope-assisted evacuation of chronic subdural hematomas. *Acta Neurochir.* **2016**, *158*, 1987–1992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Song, D.H.; Kim, Y.S.; Chun, H.J.; Yi, H.J.; Bak, K.H.; Ko, Y.; Oh, S.J. The Predicting Factors for Recurrence of Chronic Subdural Hematoma Treated with Burr Hole and Drainage. *Korean J. Neurotrauma* **2014**, *10*, 41–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Fujitani, S.; Ishikawa, O.; Miura, K.; Takeda, Y.; Goto, H.; Maeda, K. Factors predicting contralateral hematoma growth after unilateral drainage of bilateral chronic subdural hematomas. *J. Neurosurg.* **2017**, *126*, 755–759. [[CrossRef](#)]
27. Hani, L.; Vulcu, S.; Branca, M.; Fung, C.; Z'Graggen, W.J.; Murek, M.; Raabe, A.; Beck, J.; Schucht, P. Subdural versus subgaleal drainage for chronic subdural hematomas: A post hoc analysis of the TOSCAN trial. *J. Neurosurg.* **2019**, *133*, 11147–11155. [[CrossRef](#)]
28. Bartley, A.; Jakola, A.S.; Tisell, M. The influence of irrigation fluid temperature on recurrence in the evacuation of chronic subdural hematoma. *Acta Neurochir.* **2020**, *162*, 485–488. [[CrossRef](#)]
29. Leroy, H.A.; Aboukais, R.; Reyns, N.; Bourgeois, P.; Labreuche, J.; Duhamel, A.; Lejeune, J.P. Predictors of functional outcomes and recurrence of chronic subdural hematomas. *J. Clin. Neurosci.* **2015**, *22*, 1895–1900. [[CrossRef](#)]
30. Borger, V.; Vatter, H.; Oszvald, A.; Marquardt, G.; Seifert, V.; Guresir, E. Chronic subdural haematoma in elderly patients: A retrospective analysis of 322 patients between the ages of 65–94 years. *Acta Neurochir.* **2012**, *154*, 1549–1554. [[CrossRef](#)]
31. Gelabert-Gonzalez, M.; Iglesias-Pais, M.; Garcia-Allut, A.; Martinez-Rumbo, R. Chronic subdural haematoma: Surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2005**, *107*, 223–229. [[CrossRef](#)]
32. Uno, M.; Toi, H.; Hirai, S. Chronic Subdural Hematoma in Elderly Patients: Is This Disease Benign? *Neurol. Med. Chir.* **2017**, *57*, 402–409. [[CrossRef](#)]
33. Fotenos, A.F.; Mintun, M.A.; Snyder, A.Z.; Morris, J.C.; Buckner, R.L. Brain volume decline in aging: Evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch. Neurol.* **2008**, *65*, 113–120. [[CrossRef](#)]
34. Jang, K.M.; Choi, H.H.; Mun, H.Y.; Nam, T.K.; Park, Y.S.; Kwon, J.T. Critical Depressed Brain Volume Influences the Recurrence of Chronic Subdural Hematoma after Surgical Evacuation. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1145. [[CrossRef](#)]
35. Nakamura, K.; Brown, R.A.; Araujo, D.; Narayanan, S.; Arnold, D.L. Correlation between brain volume change and T2 relaxation time induced by dehydration and rehydration: Implications for monitoring atrophy in clinical studies. *Neuroimage Clin.* **2014**, *6*, 166–170. [[CrossRef](#)]
36. Elias, S.; Hoffman, R.; Saharov, G.; Brenner, B.; Nadir, Y. Dehydration as a Possible Cause of Monthly Variation in the Incidence of Venous Thromboembolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2016**, *22*, 569–574. [[CrossRef](#)]
37. Hooper, L.; Bunn, D.K.; Downing, A.; Jimoh, F.O.; Groves, J.; Free, C.; Cowap, V.; Potter, J.F.; Hunter, P.R.; Shepstone, L. Which Frail Older People Are Dehydrated? The UK DRIE Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2016**, *71*, 1341–1347. [[CrossRef](#)]
38. Teno, J.M.; Gozalo, P.; Mitchell, S.L.; Tyler, D.; Mor, V. Survival after multiple hospitalizations for infections and dehydration in nursing home residents with advanced cognitive impairment. *JAMA* **2013**, *310*, 319–320. [[CrossRef](#)]
39. Liu, K.; Pei, L.; Gao, Y.; Zhao, L.; Fang, H.; Bunda, B.; Fisher, L.; Wang, Y.; Li, S.; Li, Y.; et al. Dehydration Status Predicts Short-Term and Long-Term Outcomes in Patients with Cerebral Venous Thrombosis. *Neurocrit. Care* **2019**, *30*, 478–483. [[CrossRef](#)]
40. Montano, N.; Stifano, V.; Skrap, B.; Mazzucchi, E. Management of residual subdural hematoma after burr-hole evacuation. The role of fluid therapy and review of the literature. *J. Clin. Neurosci.* **2017**, *46*, 26–29. [[CrossRef](#)]
41. Janowski, M.; Kunert, P. Intravenous fluid administration may improve post-operative course of patients with chronic subdural hematoma: A retrospective study. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e35634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

### **3. Danksagung**

„Allmächtiger, ewiger Gott, ich danke dir von ganzem Herzen für deine Liebe und Fürsorge, für die Kraft, die du mir schenkst und für die Möglichkeiten, die du mir gewährst.“

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Patrick Schuss danken, der mir das Durchführen dieser Dissertation möglich gemacht hat.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Matthias Schneider für die Zusammenarbeit und vielen Hilfestellungen.

Selbstverständlich gilt mein Dank ebenso meiner Mutter, meinem Vater und meiner Schwester für ihre stetige Unterstützung.