

Aus dem
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie (CC15)
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Neue Therapieziele beim hämorrhagischen Schlaganfall

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Jens Witsch
geboren in Freiburg i.Br.

Eingereicht: Juni 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulf Ziemann, Tübingen

2. Gutachter: Prof. Dr. Cornelius Weiller, Freiburg

Meinen Eltern

Inhalt

ABKÜRZUNGEN	5
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Das klinische Ergebnis nach spontaner intrakranieller Blutung.....	1
1.1.1 Spontane intrazerebrale Blutungen	1
1.1.2 Nicht-traumatische subarachnoidale Blutungen.....	2
1.2 Intrazerebrale Blutung: Sekundäre Verschlechterung und Interventionen.....	3
1.2.1 Primärer Parenchymdefekt	3
1.2.2 Blutungsausdehnung	4
1.2.3 Intraventrikuläre Blutung	5
1.2.4 Perihämorrhagisches Ödem.....	5
1.3 Spontane Subarachnoidalblutung: Sekundäre Verschlechterung und Interventionen.....	6
1.3.1 Etablierte Komplikationen	6
1.3.2 Behandlung.....	6
1.3.3 Elektrographische Anfälle und maligne EEG-Phänomene	7
1.4 Ziele dieser Arbeit.....	8
2 EIGENE ARBEITEN.....	9
2.1 Der verzögerte Blutungseinbruch in das Hirnventrikelsystem.....	9
2.2 Das perihämorrhagische Ödem als therapeutischer Angriffspunkt: Welche Rolle spielen Statine? 	16
2.3 Periodische Entladungen im EEG nach nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung.....	22
2.4 Der FRESH Score: Multidimensionale Prognostik nach spontaner Subarachnoidalblutung	32
2.5 Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen.....	46
3 DISKUSSION	49
3.1 Prognostik und Outcome bei intrakraniellen Blutungen.....	49
3.2 Sekundäre Verschlechterung bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen.....	51
3.3 Neurogene Folgeschäden intrakranieller Blutungen.....	53
4 ZUSAMMENFASSUNG.....	55
5 LISTE DER IN DIESE HABILITATIONSSCHRIFT EINBEZOGENEN PUBLIKATIONEN	56
6 LITERATURANGABEN	57

DANKSAGUNG..... 71

ERKLÄRUNG 72

Abkürzungen

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AUC	area under the curve
cEEG	continuous electroencephalography
CT	Computertomogramm
DCI	delayed cerebral ischemia
EEG	Elektroenzephalographie
eVD	external ventricular drain
GCS	Glasgow Coma Scale
H&H Score	Hunt und Hess Score
dIVH	delayed intraventricular hemorrhage
ICB	Intrazerebrale Blutung
IIC	ictal-interictal continuum
IIK	Iktales-interiktales Kontinuum
iIVH	initial intraventricular hemorrhage
INR	international normalized ratio
IS	ischemic stroke
IVB	Intraventriculäre Blutung
mRS	modified Rankin scale
PbtO ₂	partial brain tissue oxygen tension
PDs	periodic discharges
PHE	perihemorrhagic edema
rCBF	regional cerebral blood flow
rPHE	relative perihemorrhagic edema
rTPA	recombinant tissue plasminogen activator
SAB	Subarachnoidalblutung
VHF	Vorhofflimmern / Vorhofflattern
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies Score

1 Einleitung

1.1 Das klinische Ergebnis nach spontaner intrakranieller Blutung

Die Identifikation von Faktoren, die das klinische Ergebnis beeinflussen, ist der erste Schritt in Richtung der Entwicklung neuer Therapien. Sowohl bei der spontanen intrazerebralen Blutung (ICB) als auch bei der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung (SAB) ist das klinische Ergebnis im Ganzen betrachtet schlecht. Ein Jahr nach der Indexblutung sind ca. 50% der Patienten mit ICB und 22% der Patienten mit SAB verstorben (Poon *et al.*, 2014; Huhtakangas *et al.*, 2015). Weil der informierte Behandler weiß, dass ein ungünstiges Ergebnis bei diesen Erkrankungen nicht unwahrscheinlich ist, wird nicht immer maximal aggressiv behandelt und in vielen Fällen, in denen Tod oder schwere Behinderung antizipiert werden, wird die Therapie vorzeitig abgebrochen. Dieser Umstand, auch Erwartungs-Bias genannt, spielt in der Outcome-Forschung eine wichtige Rolle, weil er das klinische Ergebnis potentiell zum Schlechteren verzerren und zur Herausbildung von Pseudo-Assoziationen führen kann (Becker *et al.*, 2001; Lantigua *et al.*, 2015).

1.1.1 Spontane intrazerebrale Blutungen

Eine ausgeprägte Assoziation mit dem klinischen Ergebnis nach ICB wird denjenigen Faktoren zugeschrieben, die als Variablen auch Eingang in den *ICH-Score* gefunden haben, einem prognostischen Score, der 2001 zur Voraussage der Letalität im Krankenhaus entwickelt wurde (Hemphill *et al.*, 2001). Bei diesen Faktoren handelt es sich um das Lebensalter des Patienten bei Auftreten der ICB, dem Glasgow Coma Scale Score (GCS) bei Aufnahme, der Größe der ICB im Aufnahme-CT, infratentorieller Lokalisation (assoziiert mit schlechterem Ergebnis als die supratentorielle Lokalisation), und dem Vorhandensein einer intraventrikulären Blutungskomponente (IVB) im Aufnahme-CT.

Zudem hat sich die Zunahme der Blutungsgröße zwischen Aufnahme- und Folge-CT (*hematoma expansion*) als starker Prädiktor des klinischen Ergebnisses herausgestellt (Brott *et al.*, 1997; Al-Shahi Salman *et al.*, 2018a). Weil die Blutungsausdehnung nach Aufnahme in das Krankenhaus stattfindet und somit zumindest theoretisch verhinderbar ist, wurden zudem jüngst computertomographische Charakteristika auf ihr Potential getestet, eine bevorstehende Ausdehnung der ICB anzuzeigen, und damit Patienten zu identifizieren, die potentiell von Interventionen profitieren könnten. Das meist diskutierte unter diesen CT-Charakteristika ist das sogenannte *spot sign* (Goldstein *et al.*, 2007; Wada *et al.*, 2007). Hierbei handelt es sich um ein computertomographisch hyperdenses Areal innerhalb der ICB, von welchem angenommen wird,

dass es ein verletztes Blutgefäß darstellt, aus dem Blut austritt. Es wurde somit als bildgebender Prädiktor für die Blutungsausdehnung etabliert (Demchuk *et al.*, 2012; Brouwers *et al.*, 2015).

2017 wurde das sogenannte „island sign“ beschrieben, welches kleine knospenartige Ausstülpungen der ICB im Aufnahme-CT beschreibt. In zumindest einer Studie mit 252 Patienten wurde dieses Zeichen als 45% sensitiv und 98% spezifisch bzgl. Blutungsausdehnung beschrieben. Weitere Studien hierzu bleiben abzuwarten (Li *et al.*, 2017).

1.1.2 Nicht-traumatische subarachnoidale Blutungen

Ähnlich wie bei der ICB sind bei der SAB die Mehrzahl der mit dem klinischen Ergebnis assoziierten Variablen nicht modifizierbar. Faktoren, die mit dem klinischen Ergebnis nach nicht-traumatischer SAB assoziiert sind – über verschiedene Studien und in großen Registerstudien reproduziert – sind die aneurysmatische Nachblutung vor operativer oder endovaskulärer Versorgung eines oft vorliegenden Hirnarterien-Aneurysmas, das Vorhandensein eines Hydrozephalus im Aufnahme-CT, und das Auftreten von *delayed cerebral ischemia* (DCI), was einen verspätet auftretenden ischämischen Infarkt nach SAB bezeichnet. Darüber hinaus haben sich die fünfstufige Hunt&Hess (H&H) Skala und die World Federation of Neurosurgical Societies Scale (WFNS) als starke prognostische Marker erwiesen. Auch die GCS bei Krankenhausaufnahme und der Bewusstseinsverlust bei Auftreten der SAB haben signifikantes prognostisches Potential, was jedoch hinter dem der Hunt&Hess und WFNS Skalen zurückbleibt (Suwatcharangkoon *et al.*, 2016; Galea *et al.*, 2017; Jaja *et al.*, 2018). In die H&H- und WFNS-Skalen geht neben dem Bewusstseinszustand des Patienten weitere klinisch gewonnene Information ein, wie zum Beispiel das Vorhandensein fokaler neurologischer Ausfälle. Desweiteren ist das Lebensalter bei Auftreten der SAB prädiktiv sowie Faktoren, die die allgemeine Krankheitsschwere abbilden. Zu diesen gehört die Menge des subarachnoidalen Bluts, und der APACHE II Score (Knaus *et al.*, 1985; Claassen *et al.*, 2004). APACHE II ist eine Skala, die im allgemein-intensivmedizinischen Kontext entstanden ist, und in die neben dem GCS elf physiologische Parameter eingehen, unter anderem Blutdruck, Herzfrequenz und Elektrolytstatus des Patienten. Desweiteren haben sich Anfallsfrequenz und -dauer in kontinuierlichen EEG-Ableitungen (cEEG) sowie Notwendigkeit einer ventrikulo-peritonealen Shunt-Anlage als prädiktiv für das klinische Ergebnis erwiesen (Lantigua *et al.*, 2015; De Marchis *et al.*, 2016).

Trotz der Menge an bekannten mit dem klinischen Ergebnis assoziierten Faktoren, existiert im Gegensatz zur ICB, noch keine breit angewandte klinische Prognose-Skala für Patienten mit SAB. Die H&H und WFNS-Skalen, wenngleich oft als Surrogat anstelle einer Prognose-Skala verwendet, wurden nicht zu diesem Zwecke entwickelt und haben sich auch, insbesondere für die Prognostik

des Langzeit-Ergebnisses, als unzureichend herausgestellt. Ein grundsätzliches Problem neurologischer Prognostik im Allgemeinen ist, dass der Schwerpunkt auf das funktionelle klinische Ergebnis gelegt wird, und Lebensqualität und Kognition als Outcome-Parameter erst in jüngerer Vergangenheit mehr Beachtung gefunden haben.

1.2 Intrazerebrale Blutung: Sekundäre Verschlechterung und Interventionen

Oft sind es die Zunahme der ICB-Größe sowie der Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem mit potentiell folgendem Hydrozephalus, die zu einer sekundären Verschlechterung bei Patienten mit ICB führt. Desweiteren ist die ICB von Ödem umgeben, welches ebenfalls an Größe zunehmen und dadurch Raum fordern kann. Darüberhinaus sind kaum Verschlechterungs-Mechanismen bekannt, was auch die Angriffsfläche für therapeutische Interventionen stark limitiert. Im Folgenden soll auf die vier Komponenten der ICB – primärer Parenchymdefekt, Blutungsausdehnung, IVB, und perihämorrhagisches Ödem (PHE) – und die entsprechenden therapeutischen Ansatzpunkte kurz eingegangen werden.

1.2.1 Primärer Parenchymdefekt

Therapeutische Ansätze bei der ICB haben prinzipiell entweder das Ziel, den durch die Blutung entstandenen Hirngewebsdefekt teilweise rückgängig zu machen oder sekundäre Verschlechterung zu verhindern. Ein Beispiel für Ersteres ist die chirurgische Hämatom-Ausräumung. Dies kann offen chirurgisch, mittels Kraniektomie bzw. Bohrlochtrepanation oder minimal invasiv endoskopisch erfolgen. In der Studie “Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage” (STICH), wurden 1033 Patienten mit spontaner supratentorieller ICB randomisiert entweder in einen chirurgischen Arm, in dem die Blutung innerhalb von 24 Stunden mittels Methode der Wahl des behandelnden Chirurgen ausgeräumt wurde, oder einen konservativen Behandlungsarm. Im Ergebnis zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bzgl. günstigem klinischen Ergebnis oder Tod 6 Monate nach der ICB (Mendelow *et al.*, 2005). In der Folge-Studie STICH II wurden die Einschlusskriterien verschärft (Mendelow *et al.*, 2013). Nur Patienten mit spontaner supratentorieller Lobärblutung (nicht mehr als 1 cm Abstand zur kortikalen Oberfläche), ohne intraventrikuläre Blutung, und bei Bewusstsein, wurden eingeschlossen. Patienten mit Basalganglienblutung wurden nicht berücksichtigt. Die chirurgische Intervention erfolgte innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung, also früher als in der STICH I Studie. Das Ergebnis war ähnlich ernüchternd wie das der Vorgängerstudie und

zeigte keinen Unterschied hinsichtlich klinischem Ergebnis oder Tod nach 6 Monaten zwischen Patienten, die chirurgisch und solchen, die konservativ behandelt wurden. Chirurgie als primäre Therapieoption für Patienten mit ICB wurde damit jedoch nicht aufgegeben. In der Studie “Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation”- (MISTIE) wurde geprüft, ob mittels minimal invasiver chirurgischer Technik in Kombination mit rekombinantem gewebespezifischem Plasminogen Aktivator (rTPA) die Verflüssigung und Absaugung des Hämatoms sicher und effektiv zu bewerkstelligen sei. In diese randomisierte Phase II Studie wurden insgesamt 96 Patienten eingeschlossen (Hanley *et al.*, 2016). Die Sicherheit der chirurgischen Methodik konnte im Wesentlichen gezeigt werden, wenngleich Patienten, die in den chirurgischen Arm randomisiert worden waren, einen höheren Anteil an symptomatischer Nachblutung aufwiesen. Die Publikation der Folgestudie, einer Phase 3 Studie, wird erwartet.

1.2.2 Blutungsausdehnung

Etwa ein Drittel aller ICBs nehmen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten an Größe zu, im Englischen *hematoma expansion* genannt (Brott *et al.*, 1997). Es hat sich gezeigt, dass die Ausdehnung der ICB unabhängig von anderen Faktoren mit ungünstigem klinischem Ergebnis assoziiert ist (Davis *et al.*, 2006). Die Entwicklung von Interventionen zur Verhinderung sekundärer Verschlechterung, hat sich in der Folge im Schwerpunkt darauf ausgerichtet, der Ausdehnung der ICB entgegenwirken (Caplan, 2016). Zwei Interventionsansätze waren hier die akute Senkung des systemischen Blutdrucks sowie die künstliche Verstärkung der Blutgerinnung in den ersten Stunden nach Auftreten der ICB. Die “Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT I)” Studie zeigte als Pilot-Projekt, dass Blutdrucksenkung in der Akutphase machbar und risikoarm ist (Anderson *et al.*, 2008). INTERACT I zeigte zudem, dass die Behandlungs-Gruppe, in der der Blutdruck intensiv auf einen Zielwert von 140 mmHg systolisch gesenkt wurde, ein 36% geringeres relatives Risiko hinsichtlich Blutungsausdehnung (Zunahme des relativen Blutungsvolumens um $\geq 33\%$ oder des absoluten Volumens um ≥ 12.5 mL) hatte. Dieses Ergebnis war jedoch nicht als primärer Endpunkt der Studie determiniert worden. In der Folgestudie INTERACT II wurde geprüft, ob intensive Blutdruckreduktion (<140 mmHg systolisch) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (<180 mmHg systolisch) eine Reduktion von Tod und schwerer Behinderung 90 Tage nach ICB bewirken kann. Dies konnte jedoch anhand der Studien-Daten nicht gezeigt werden (Anderson *et al.*, 2013). Ein ebenfalls negatives Ergebnis hatte die „Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH-2)”-Studie; hier zeigte die intensive Blutdruckreduktion auf einen Zielbereich von 110 bis 139 mmHg systolisch im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Zielbereich 140 bis 179 mmHg

systolisch keinen Vorteil bzgl. des klinischen Ergebnisses 3 Monate nach der Randomisierung (Qureshi *et al.*, 2016).

Die zweite Intervention, von der man sich versprach, die ICB-Ausdehnung zu verhindern, die akute Unterstützung von Hämostase, wurden ebenfalls in teilweise randomisierten Studien getestet. Diese zeigten, dass die Gabe von Gerinnungsfaktoren und Thrombozytenaggregaten einen günstigen Effekt auf die Blutungsgröße und INR-Normalisierung hatten, allerdings keine Verbesserung des klinischen Ergebnisses mit sich brachten (Mayer *et al.*, 2005; Steiner *et al.*, 2016). Die Gabe von Thrombozytenaggregaten hatte einen ungünstigen Effekt und kann nach aktuellem Stand der Forschung nicht empfohlen werden (Al-Shahi Salman *et al.*, 2018b).

1.2.3 Intraventrikuläre Blutung

In den drei sogenannten CLEAR-Studien wurde getestet, ob bei Patienten mit spontaner ICB und intraventrikulärer Blutungskomponente (IVB) intraventrikuläre Thrombolyse mittels Gabe von rTPA über eine externe Ventrikel-Drainage machbar und risikoarm sei, und zudem das klinische Ergebnis verbessere. In CLEAR I und II konnte gezeigt werden, dass die Prozedur risikoarm ist. In der großen randomisierten Phase III Folge-Studie CLEAR III konnte jedoch kein Effekt auf das klinische Ergebnis gezeigt werden (Naff *et al.*, 2004; Naff *et al.*, 2011; Hanley *et al.*, 2017). Ein weiterer interessanter Aspekt der IVB wurde 2013 erstmals von Maas und Mitarbeitern in einer kleinen Kohorte von 216 Patienten beschrieben (Maas *et al.*, 2013). Hier wurde gezeigt, dass ein verzögertes Auftreten der IVB -also eine IVB, die erst nach dem Aufnahme-CT auftritt- in 21% aller Patienten ohne IVB im initialen Kopf-CT vorkommt und mit schlechterem klinischen Ergebnis assoziiert ist. In dieser Subgruppe von ICB-Patienten, also einem Fünftel der Patienten ohne IVB im Aufnahme-CT, wäre die IVB-Komponente somit potentiell verhinderbar, oder zumindest beeinflussbar (Maas *et al.*, 2013).

1.2.4 Perihämorrhagisches Ödem

Neben der Blutung im Hirngewebe und der Blutung in das Ventrikelsystem wurde als dritte potentiell therapierelevante Komponente der ICB das perihämorrhagische Ödem (PHE) identifiziert. Das PHE kann einen raumfordernden Effekt entwickeln, der in der Regel über mehrere Tage nach Beginn der ICB zunimmt (Murthy *et al.*, 2016). Sowohl die maximale Ödem-Größe während des Krankenhausaufenthalts (*peak PHE*) als auch das Verhältnis von ICB- zu Ödem-Volumina (*ICH/PHE ratio*) weisen eine Assoziation mit dem klinischen Ergebnis auf (Yang *et al.*, 2015; Volbers *et al.*, 2018). Nicht ganz unerwartet zeigte sich in der MISTIE II Studie, dass als

Nebeneffekt der endoskopischen Hämatomentfernung die Größe des PHE reduziert wird, was vermutlich der Wegnahme des Drucks, der vom Hämatom auf das umliegende Hirngewebe ausgeht, zuzuschreiben ist (Mould *et al.*, 2013). In einer kleinen explorativen prospektiven Studie an 12 Patienten wurde gezeigt, dass Hypothermie mit Zieltemperatur 35° C über 10 Tage die Zunahme des PHE in der Behandlungsgruppe verhindern konnte. Ein Effekt auf das klinische Ergebnis nach 90 Tagen konnte in dieser kleinen Studie nicht gezeigt werden (Kollmar *et al.*, 2010). Größere prospektive randomisierte Studien zu Hypothermie nach spontaner ICB werden erwartet (Neugebauer *et al.*, 2013).

1.3 Spontane Subarachnoidalblutung: Sekundäre Verschlechterung und Interventionen

1.3.1 Etablierte Komplikationen

Bei der spontanen Subarachnoidalblutung werden akute, subakute und chronische Komplikationen unterschieden. Zu den akuten Komplikationen zählt die aneurysmatische Nachblutung, der akute Hydrozephalus, die akute Gehirnschämie, sowie internistische Komplikationen (Suarez *et al.*, 2006). Unter letzteren ist die akute Herzinsuffizienz, das im Englischen sogenannte *stunned myocardium*, aus pathomechanistisch nicht klaren Gründen bei Patienten mit SAB hochprävalent (Naidech *et al.*, 2005; Wartenberg and Mayer, 2010; Ghadri *et al.*, 2018). Zu den subakuten Komplikationen kann die verzögerte zerebrale Ischämie (*delayed cerebral ischemia*, DCI) gerechnet werden, die typischerweise mehrere Tage nach der Indexblutung auftritt und mit Vasospasmus assoziiert ist (Dreier *et al.*, 2006; Vergouwen *et al.*, 2010). Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen DCI und Vasospasmus besteht sowie Details zu potentiellen Pathomechanismen sind ungeklärt und Gegenstand laufender Forschungsprojekte (Francoeur and Mayer, 2016). Die Hauptkomplikation im chronischen Stadium, d.h. Wochen bis Monate nach der SAB, ist der chronische Hydrozephalus (Germanwala *et al.*, 2010). Eine Sonderstellung nimmt der ultra-frühe Vasospasmus ein, der den akuten Komplikationen zuzurechnen ist, und in seiner Inzidenz und Bedeutung vermutlich unterschätzt wird (Al-Mufti *et al.*, 2017).

1.3.2 Behandlung

Die Behandlung von Patienten mit spontaner SAB sollte idealerweise in Zentren mit ausreichender Expertise erfolgen (Connolly *et al.*, 2012). Um Komplikationen nach SAB zu verhindern, gilt das Hauptaugenmerk zunächst der Ausschaltung des Aneurysmas mittels Clipping oder Coiling (Li *et*

al., 2013). Im weiteren Krankenhausverlauf wird dann durch die Gabe des Calcium-Antagonisten Nimodipin dem Vasospasmus und Auftreten von DCI präventiv entgegen zu wirken versucht (Rinkel *et al.*, 2005). Stellen sich Letztere dennoch ein, so wird mittels hypertensiver Therapie versucht, die weitere Infarzierung von Hirngewebe zu verhindern (Francoeur and Mayer, 2016; Diringier and Zazulia, 2017). Die tägliche neurovaskuläre Ultraschalluntersuchung wird zwecks Vasospasmus-Monitoring empfohlen (Lindegaard *et al.*, 1988; Connolly *et al.*, 2012). Falls sich symptomatischer Vasospasmus einstellt, kann in Einzelfällen eine angioplastische Aufweitung des betroffenen Gefäßes in Erwägung gezogen werden (Rabinstein and Wijidicks, 2005; Crowley *et al.*, 2011; Connolly *et al.*, 2012). Der Hydrozephalus macht oft das Einbringen eines ventrikulo-peritonealen Shunts erforderlich (Vale *et al.*, 1997; Kang *et al.*, 2010).

1.3.3 Elektrographische Anfälle und maligne EEG-Phänomene

Während Diagnostik und Therapie der oben beschriebenen, vornehmlich vaskulären Komplikationen weitgehend etabliert sind und breite Anwendung finden, besteht Unklarheit um den Stellenwert klinischer und elektrographischer Anfälle nach SAB (Witsch *et al.*, 2017b). Mit der zumindest an tertiären Zentren zunehmenden Verbreitung kontinuierlicher EEG-Ableitungen werden zudem vermehrt EEG-Phänomene unklarer Signifikanz aufgezeichnet, welche oft unter dem Sammelbegriff ictales-interiktale Kontinuum (*ictal-interictal continuum*, IIC) summiert werden (Pohlmann-Eden *et al.*, 1996; Chong and Hirsch, 2005; Bauer and Trinka, 2010). Für elektrographische Anfälle, das sind Anfälle ohne klinisches Korrelat, konnte ein Dosis-Wirkungs-Effekt gezeigt werden, d.h. dass die Summe der Episoden, während derer der Patient Anfälle hat, mit dem klinischen Ergebnis korreliert. Dies wurde sowohl für erwachsene Patienten mit SAB im neurointensivmedizinischen Umfeld als auch für Kinder bis 18 Jahre gezeigt, die auf allgemeinpädiatrischen und kardiologischen Intensivstationen EEG-überwacht und behandelt wurden (Payne *et al.*, 2014; De Marchis *et al.*, 2016). Innerhalb des ictal-interiktalen Kontinuums haben periodische Entladungen (*periodic discharges*, PDs) die höchste Prävalenz (Claassen *et al.*, 2007; Oddo *et al.*, 2009). PDs sind rhythmische lateralisierte oder generalisierte Entladungen, die mit einer Frequenz zwischen 0.5 und 4 Hertz in unterschiedlichsten Krankheitsbildern, am häufigsten jedoch bei Patienten mit akuter Hirnschädigung, auftreten können (Hirsch *et al.*, 2013). Ihre klinische Signifikanz, insbesondere die Frage ob sie als malignes, d.h. zu behandelndes EEG-Phänomen anzusehen sind, ist jedoch völlig unklar. Zwar wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten von PDs mit dem Auftreten von Status epilepticus gezeigt, ein direkter Zusammenhang zwischen PDs und akuter Verschlechterung hirnphysiologischer Parameter oder klinischem Ergebnis konnte bisher jedoch nicht konklusiv nachgewiesen werden (Foreman *et al.*, 2012; Vespa *et al.*, 2016; Witsch *et al.*, 2017c).

1.4 Ziele dieser Arbeit

Ziele der Habilitationsschrift waren die Bearbeitung folgender Themen:

- Untersuchung der Inzidenz und klinischen Bedeutung der verzögerten intraventrikulären Blutung bei Patienten mit intrazerebraler Blutung (Originalarbeit 1)
- Untersuchung des Einflusses von Statinen auf die Größe des perihämorrhagischen Ödems bei Patienten mit intrazerebraler Blutung (Originalarbeit 2)
- Untersuchung von periodischen EEG-Entladungen auf einen potentiell frequenz-abhängigen Effekt auf den Sauerstoffgehalt von Hirngewebe bei Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung (Originalarbeit 3)
- Erstellung eines multimodalen Prognose-Scores für Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung (Originalarbeit 4)
- Untersuchung der Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten nach Krankenhaus-Aufenthalt aufgrund ischämischen Schlaganfalls in Vergleich mit Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall und hospitalisierten Patienten ohne Schlaganfall als Kontrollgruppen (Originalarbeit 5)

2 Eigene Arbeiten

2.1 Der verzögerte Blutungseinbruch in das Hirnventrikelsystem

Originalarbeit:

Intraventricular hemorrhage expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage

Neurology 2015; 84(10): 989-94.

Witsch J, Bruce E, Meyers E, Velazquez A, Schmidt JM, Suwatcharakoon S, Agarwal S, Park S, Falo MC, Connolly ES, Claassen J

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001344>

Das klinische Ergebnis von Patienten mit intrakranieller Blutung (ICB) ist abhängig von Lebensalter, Größe der ICB, supra- bzw. infratentorieller Lokalisation der ICB, sowie dem Vorhandensein eines Ventrikeleinbruchs der Blutung bei Aufnahme. Zudem wurde seit seiner Erstbeschreibung 2013 der verzögerte Ventrikeleinbruch („delayed“, dIVH) nach Krankenhausaufnahme als Outcome-Prädiktor in Betracht gezogen. Die Vorgängerstudie kam zu dem Schluss, dass dIVH ein häufiges Phänomen ist und das klinische Ergebnis nachteilig beeinflusst. In vorliegender Studie wurde die Hypothese getestet, dass das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Aufnahme-CT entscheidend beeinflusst, ob eine IVB als verzögert oder nicht nicht-verzögert klassifiziert wird. 282 Patienten eines prospektiv angelegten monozentrischen Registers, bei denen das klinische Ergebnis drei, sechs und 12 Monate nach Erkrankungsbeginn mittels mRS erhoben wurde, wurden retrospektiv untersucht. 54% der Patienten hatten bereits bei Aufnahme eine IVB („initial IVH“, iIVH). In 15% der verbleibenden Patienten (ohne IVB bei Aufnahme) wurde eine IVB erst im Verlauf des Krankenhausaufenthalts mittels Folge-CT gefunden (dIVH). Patienten mit dIVH hatten eine mediane Zeitspanne zwischen Symptombeginn und initialem CT von 1,1 Stunden, statistisch signifikant kürzer als bei Patienten mit iIVH (6,0 Stunden, Mann Whitney U Test <0.001). Ein multivariates Modell, in das neben der dIVH die Komponenten des *ICH-scores* als Co-Variablen einbezogen wurden, ergab, dass dIVH nicht unabhängig mit dem klinischen Ergebnis assoziiert war. Zusammenfassend handelt es sich also bei der dIVH größtenteils um ein künstliches Phänomen, welches keine prognostische Bedeutung hat, wenn das *CT-Timing* als Faktor berücksichtigt wird. Es lassen sich jedoch wenige Patienten identifizieren, in unserer Studie 5 von 19 dIVH-Patienten, in denen der Ventrikeleinbruch tatsächlich spät auftritt (> 8 Stunden nach initialem CT). Eine mögliche Ursache hierfür mag eine nicht ausreichend antagonisierte Antikoagulation bei diesen Patienten sein. Dies sollte in Folgestudien genauer und idealerweise prospektiv untersucht werden.

2.2 Das perihämorrhagische Ödem als therapeutischer Angriffspunkt: Welche Rolle spielen Statine?

Originalarbeit:

Statins and perihemorrhagic edema in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage

Neurology 2019; 92(18):e2145-e2149.

Witsch J, Al-Mufti F, Connolly ES, Agarwal S, Melmed K, Roh DJ, Claassen J, Park S

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006931>

Vorgänger-Studien haben gezeigt, dass die relative Größe eines perihämorrhagischen Ödems in Relation zur Größe der intrazerebralen Blutung (relative perihemorrhagic edema, rPHE) mit dem funktionellen Ergebnis nach 90 Tagen assoziiert ist. Dies macht rPHE zu einem potentiellen Angriffspunkt für therapeutische Interventionen, mit dem Ziel das funktionelle Ergebnis nach ICB zu verbessern. Studien haben gezeigt, dass Statine bei Patienten mit ICB mit einem verbesserten funktionellen Ergebnis assoziiert sind und dass die Einnahme von Statinen vor Krankenhausaufnahme mit einer geringeren PHE-Größe verbunden ist. Letzteres konnte jedoch in nur einer Studie gezeigt werden, und war bisher nicht reproduzierbar. In der vorliegenden Studie wurde die Null-Hypothese getestet, dass Statine als Hausmedikation vor einer ICB keinen Effekt auf die Größe des PHE haben. Die Nebenhypothese war, dass das Verhältnis zwischen ICB und PHE abhängig ist vom Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Aufnahme-CT. In dieser Studie wurden ICB- und PHE-Volumina im Aufnahme-CT von 176 konsekutiven ICB-Patienten einer monozentrischen prospektiven Kohortenstudie von zwei unabhängigen Studienärzten mit Hilfe einer semi-automatisierten Software gemessen. Das relative PHE wurde am Median ($>0,75$ versus $\leq 0,75$) dichotomisiert. Mittels eines binären logistischen Regressions-Modells wurde auf unabhängige Assoziationen verschiedener Faktoren mit dem rPHE getestet. Patienten, die vor der ICB mit Statinen mediziert waren ($n=38$) und solche, die es nicht waren ($n=138$) hatten keine signifikant unterschiedlichen absoluten ($p=0.2$) oder relativen ($p=0.79$) PHE-Volumina. Im binären Regressionsmodell war das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Aufnahme-CT (Odds ratio, OR, 1.02, CI 1.01-1.12, $p=0.016$) sowie das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung im Aufnahme-CT (OR 0.40, CI 0.20-0.78, $p=0.007$) mit rPHE assoziiert, prä-morbider Statin-Gebrauch allerdings nicht (OR 1.17, CI 0.55-2.52, $p=0.68$). Die Studie zeigt zum ersten Mal mit einem überzeugenden Studien-Design, dass der Gebrauch von Statinen vor Hospitalisierung im Rahmen einer akuten ICB keinen relevanten Effekt auf das PHE hat. Absolute und relative PHE-Größen sind klar abhängig vom Zeitpunkt des Aufnahme-CTs in Relation zum Symptombeginn. Zukünftige Studien, die Interventionsmaßnahmen zur Reduktion des PHE testen, müssen für das Timing des Aufnahme CTs kontrollieren, um sinnvolle und aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können.

2.3 Periodische Entladungen im EEG nach nicht-traumatischer Subarachnoidalblutung

Originalarbeit:

Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury.

JAMA Neurol 2017; 74(3): 301-9.

Witsch J, Frey HP, Schmidt JM, Velazquez A, Falo CM, Reznik M, Roh D, Agarwal S, Park S, Connolly ES, Claassen J

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5325>

Die Verbreitung kontinuierlicher EEG-Messung (cEEG) bei Patienten mit akuter Hirnschädigung in Intensivstationen führt vermehrt zur Aufzeichnung von EEG-Phänomenen unklarer Signifikanz. Ein Beispiel hierfür sind periodische Entladungen (periodic discharges, PDs), die eine hohe Inzidenz haben, aber deren klinische Relevanz unklar ist. Eine zu beantwortende Frage ist, ob PDs einen unmittelbar schädigenden Einfluss auf das Gehirngewebe ausüben oder ggf. nur ein Epiphänomen schwerer Hirnschädigung darstellen. Mit der vorliegenden Studie wurde die Hypothese getestet, dass PDs abhängig von ihrer Entladungsfrequenz Oxygenierung und Blutfluss des Gehirngewebes beeinflussen. Mittels invasivem multimodalem Monitoring, sowie intrakortikaler und Oberflächen-EEG-Ableitungen in 90 Patienten mit spontaner hochgradiger SAB wurden PDs durch visuelle Beurteilung klassifiziert bezüglich Entladungs-Frequenz und anatomischem Verteilungsmuster. Die invasiv aufgezeichneten Monitoring-Daten (intraparenchymaler Sauerstoff-Partialdruck, PbtO₂, und regionaler zerebraler Blutfluss, rCBF) wurden in zeitlicher Relation zu EEG-Veränderungen ausgewertet. PDs waren in 58% der Patienten vorhanden. Die PD-Frequenz rangierte zwischen 0.5 und 2.5 Hertz (Hz). Der mediane PbtO₂ Wert war reduziert ab einer Schwellenfrequenz von 2.0 Hz aufwärts. Mit Einsetzen hochfrequenter PDs (> 1.5 Hz) war eine Reduktion des PbtO₂ von 25% zu verzeichnen. Mit steigender PD-Frequenz stiegen sowohl regionaler Blutfluss als auch die globale Hirnperfusion bei >0.5 bzw. >0 Hz an, allerdings ohne weitere Steigerung bei noch höheren PD-Frequenzen. Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass niedrigfrequente PDs zunächst mit gesteigertem zerebralen Blutfluss assoziiert sind, welcher den erhöhten Sauerstoffbedarf des Gewebes noch deckt. Bei höheren PD-Frequenzen kann der O₂-Bedarf jedoch nicht mehr gedeckt werden: Hypoxie des Hirngewebes stellt sich ein. Dieser potentielle Schwellen-Effekt von PDs ist klinisch bedeutsam. Hochfrequente PDs scheinen einen ähnlichen Effekt auf das Hirngewebe zu haben wie elektrographische Anfälle und sollten möglicherweise antikonvulsiv behandelt werden.

2.4 Der FRESH Score: Multidimensionale Prognostik nach spontaner Subarachnoidalblutung

Originalarbeit:

Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: The FRESH-score.

Ann Neurol 2016; 80(1): 46-58.

Witsch J, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, Agarwal S, Falo MC, Velazquez A, Jaja B, Macdonald RL, Connolly ES, Claassen J

<https://doi.org/10.1002/ana.24675>

Die Prognose von Patienten mit spontaner Subarachnoidalblutung (SAB) war bisher nur mit einem hohen Maß an Unsicherheit zu stellen. In dieser Arbeit wurde ein klinischer Score entwickelt, mit dem innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankenhaus-Aufnahme das klinische Langzeitergebnis des Patienten prognostiziert werden kann. Die Kohorte, in der der Score entwickelt wurde, umfasste prospektiv erfasste monozentrische Daten von 1526 Patienten mit SAB. Der Score setzt sich aus vier Komponenten zusammen: dem Alter des Patienten bei Aufnahme, dem Hunt & Hess und APACHE-II-Score bei Aufnahme sowie der erneuten aneurysmatischen Blutung innerhalb der ersten 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme. Neben einem Haupt-Score zur Prognosestellung des funktionellen Ergebnisses wurden Unter-Scores entwickelt, mit denen Kognition und Lebensqualität ein Jahr nach der SAB prognostiziert werden können. Als zu prognostizierende Endpunkte dienten für das funktionelle Ergebnis die mRS, für das kognitive Ergebnis das *Telephone Interview of Cognitive Status* (TICS) und für Lebensqualität das *Sickness Impact Profile* (SIP). Die Vorhersage von dichotomisierendem Outcome (günstig versus ungünstig) war mit guter bis hervorragender Präzision möglich. Die Fläche unter der Kurve (AUC) war 90% für den Haupt-Score („FRESH“), 80% für den kognitiven Score („FRESH cog“) und 77% für den Lebensqualitäts-Score („FRESH qual“). Der funktionelle Score konnte in einer externen Studien-Kohorte von 413 Patienten mit SAB validiert werden und zeigte dort eine ähnlich hohe Diskriminierung (AUC = 77%). Um die Anwendbarkeit in der klinischen Routine zu gewährleisten, wurde eine Smartphone App erstellt, die das Ausrechnen der drei Prognose-Scores in wenigen Sekunden ermöglicht. Diese Arbeit zeigt, dass die frühzeitige multidimensionale Prognosestellung nach SAB möglich ist. Der FRESH-Score hat das Potential, sowohl ethisch schwerwiegende Entscheidungen zu erleichtern als auch den Einsatz begrenzt zur Verfügung stehender Ressourcen effizient zu gestalten und diese für alle Patienten möglichst gewinnbringend einzusetzen.

2.5 Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen

Originalarbeit:

Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Recent Ischemic Stroke versus Matched Controls.

Stroke 2018; 49(10): 2529-31.

Witsch J, Merkler AE, Navi BB, Sheth KN, Freedman B, Schwamm LH, Kamel H

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022826>

Wenn nach ischämischem Schlaganfall (IS) Vorhofflimmern (VHF) neu diagnostiziert wird, ist die klinische Relevanz oft unklar. Prinzipiell kann VHF bereits vor dem IS unentdeckt vorgelegen haben und den Schlaganfall direkt verursacht haben, oder das VHF könnte durch den Schlaganfall neurogen hervorgerufen worden sein. Alternativ kann VHF inzidentell sein und mit dem Schlaganfall in keinem Zusammenhang stehen. In dieser epidemiologischen Studie einer repräsentativen 5%-Probe von US-amerikanischen „Medicare“-Versicherten wurde longitudinal zwischen 2008 und 2015 die Inzidenz von ICD-9-kodiertem neu diagnostiziertem VHF nach IS mit der Inzidenz von VHF nach hämorrhagischem Schlaganfall (HS) verglichen. Die HS-Gruppe bestand aus Patienten mit ICB bzw. SAB. Die Gruppen wurden in einem 1:1 Verhältnis gemäß Alter, Geschlecht, Ethnizität, Kalender-Jahr, vaskulären Risikofaktoren und Charlson-Komorbiditäten einander zugeordnet. Anschließend wurde die gesamte Schlaganfall-Kohorte (ischämisch und hämorrhagisch) im 1:1 Verhältnis hospitalisierten Patienten ohne Schlaganfall aber ansonsten vergleichbarem Risikoprofil gegenübergestellt. Mittels Ereigniszeitanalyse und Cox-Regressionsmodellen wurden die VHF-Inzidenzen nach Entlassung aus dem Krankenhaus zwischen den Gruppen miteinander verglichen. Es wurden 2580 Patienten mit IS mit 2580 Patienten mit HS mit 5160 Patienten mit anderen Aufnahmediagnosen verglichen. Die jährliche VHF-Inzidenz betrug 3.4% (95% Konfidenzintervall [KI], 3.1-3.7%) nach IS, 2.2% (95% KI, 1.9-2.4%) nach HS und 2.9% (95% KI, 2.6-3.1%) nach Nicht-Schlaganfall-Hospitalisierung. IS war mit einem leicht erhöhten VHF-Risiko assoziiert verglichen mit HS (hazard ratio [HR], 1.5; 95% CI, 1.3-1.8) bzw. verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Schlaganfall (HR, 1.2; 95% CI, 1.1-1.3). Diese Studie zeigt, dass VHF generell eine hohe Inzidenz bei älteren Patienten mit vaskulären Risikofaktoren hat, und dass die Inzidenz bei Patienten mit Hirnblutungen beinahe so hoch ist wie bei Patienten nach IS. Die Ergebnisse dieser Studie stellen somit einerseits in Frage, dass VHF nach ischämischem Schlaganfall stets kausal mit dem Schlaganfall in Zusammenhang zu bringen ist. Andererseits zeigt die Studie, dass die Inzidenz von VHF in Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall bisher stark unterschätzt wurde und hier potentiell eine Patientengruppe nicht identifiziert wird, die oraler Antikoagulation bedarf um arteriellen thrombotischen Ereignissen prophylaktisch entgegenzuwirken.

3 Diskussion

Das übergeordnete Ziel dieser Habilitationsarbeit war die Suche nach erfolgsversprechenden Therapiezielen bei Patienten mit spontanen intrakraniellen Blutungen, um das insgesamt schlechte klinische Ergebnis zu verbessern. Konkrete Ziele waren es, 1.) prognostische Marker bei intrakraniellen Blutungen zu identifizieren, und auf dieser Basis 2.) Ursachen sekundärer Verschlechterung nach intrakranieller Blutung zu charakterisieren.

Im Falle der intrazerebralen Blutung, wurde der Schwerpunkt darauf gelegt, die intraventrikuläre Ausdehnung der Blutung sowie das perihämorrhagische Ödem zu untersuchen. Beide sind vielversprechende Aspekte der ICB-Pathologie, da sie prinzipiell therapeutisch beeinflussbar sind. Im Falle der spontanen Subarachnoidalblutung lag das Augenmerk vornehmlich darauf, ein prognostisches Instrument zu erstellen, mit dem Funktion, Kognition und Lebensqualität nach SAB vorhersagbar werden. Vaskuläre Komplikationen nach SAB sind bereits viel beforscht. Deshalb wurde bei der SAB zudem ein Fokus auf vormals kaum charakterisierte elektrozerebrale Komplikationen gelegt - genauer gesagt periodische Entladungen im EEG - die potentiell das klinische Ergebnis nach SAB ungünstig beeinflussen.

3.1 Prognostik und Outcome bei intrakraniellen Blutungen

Der mittlerweile fast zwei Jahrzehnte alte *ICH score* findet weiterhin breite Anwendung in der ICB-Prognostik (Hemphill *et al.*, 2001). Zudem existieren mannigfaltige weitere ICB-Prognose-Systeme, z.B. der *Essen Intracerebral Hemorrhage Score*, der *FUNC score* sowie der *max ICH score*, die hier nicht im Detail besprochen werden sollen (Weimar *et al.*, 2006; Rost *et al.*, 2008; Sembill *et al.*, 2017). Gemeinsam sind allen Scores die Kernvariablen – das sind Größe, Ausdehnung und Ventrikeleinbruch der ICB – die so universell als outcome-bestimmende Faktoren akzeptiert sind, dass sich Forschungsanstrengungen aktuell eher auf die Modifikation dieser Variablen anstatt auf die Suche nach weiteren Variablen konzentrieren (Qureshi *et al.*, 2016; Steiner *et al.*, 2016; Hanley *et al.*, 2017). In vorliegender Arbeit wurde somit bewusst darauf verzichtet einen weiteren Prognose-Score für Patienten mit ICB zu erstellen. Bei der SAB ist die Situation eine andere; ein in der Fachwelt akzeptiertes und in der klinischen Praxis genutztes Scoring System existierte bisher nicht (Jaja *et al.*, 2013). Die vorliegende Arbeit schließt hier somit eine Lücke in Gestalt des *Fresh-Scores*, mit dem das klinische Ergebnis ein Jahr nach der SAB in multimodaler Weise vorhergesagt werden kann. Der *Fresh Score* wurde in einer externen Kohorte validiert, und erfüllt damit ein wichtiges Qualitätsmerkmal prognostischer Instrumente (Steyerberg *et al.*, 2013). Darüber hinaus integriert der *Fresh-Score* mit dem *Telephone Interview for Cognitive Status* (zur Messung kognitiver Leistungsfähigkeit) und dem

Sickness Impact Profile (zur Messung von Lebensqualität) Endpunkte, die über die Messung von körperlicher Behinderung hinausgehen, was als Qualitätsmerkmal klinischer Scores angesehen werden kann, und von der US-amerikanischen *Neurocritical Care Society* auch so aktiv gefordert wird; dementsprechend gibt es Bemühungen, Zielvariablen von klinischen Studien und prognostischen Modellen zu standardisieren (Andersen *et al.*, 2018).

Die Krankheitsschwere ist sowohl bei Patienten mit ICB als auch bei Patienten mit SAB häufig so ausgeprägt, dass hier der *Self-fulfilling-prophecy*-, bzw. der eingangs erwähnte Erwartungs-Bias, berücksichtigt werden muss (Becker *et al.*, 2001). Diesem Bias wurde beim *Fresh-Score* Rechnung getragen, indem in einer separaten Auswertung, Patienten unberücksichtigt blieben, bei denen die Therapie abgebrochen wurde. Ähnliche *post hoc* Analysen beim *ICH score* haben gezeigt, dass der Erwartungs-Bias höchst relevant ist und die Ergebnisse prognostischer Modelle verzerren kann (Hemphill *et al.*, 2004; Sembill *et al.*, 2017). Für frühere SAB Prognostik-Systeme wurden ähnliche Analysen nicht durchgeführt und die Qualität früherer Scores, gemessen an gängigen Merkmalen, war insgesamt nicht zufriedenstellend (Counsell and Dennis, 2001; Jaja *et al.*, 2013; Steyerberg *et al.*, 2013). Eine Ausnahme stellt eine kürzlich publizierte multizentrische Studie da, in der in einer 10 936 Patienten umfassenden Kohorte ein Prädiktionsmodell erstellt wurde bestehend aus den Variablen Alter des Patienten, neurologischer Status bei Aufnahme und prämorbid Hypertension (Jaja *et al.*, 2018). Das Modell wurde in einer 3355 Patienten umfassenden Kohorte extern validiert. Der Hauptkritikpunkt an dieser Arbeit ist, dass ausschließlich körperliche Behinderung als Endpunkt berücksichtigt wurde und die von multiplen Zentren in das Register gespeiste Variablen-Selektion nicht standardisiert war.

Der therapierelevante Nutzen von prognostischen Modellen wird begrenzt durch stetige Verbesserung von Behandlungsstandards und Fortentwicklung therapeutischer Interventionen, was dann prognostische Modelle veralten lässt (Counsell and Dennis, 2001). Beispielhaft wird dies durch die endovaskuläre Intervention beim ischämischen Schlaganfall verdeutlicht. Hier waren initiale Studien negativ (Smith *et al.*, 2008), gefolgt von einem eindrucksvollen Durchbruch innerhalb des vergangenen Jahrzehnts, der in erster Linie der Verbesserung von Methodik, Logistik, und neuen bildgebenden Methoden gutzuschreiben ist (Hacke, 2018). Dies wird auch die Schaffung neuer Prognose-Modelle für den ischämischen Schlaganfall notwendig machen. Bei intrazerebralen Blutungen hat sich, anders als beim ischämischen Schlaganfall, bisher kein therapeutischer Durchbruch ergeben, weshalb Instrumente wie der *ICH score* weiterhin Anwendung finden können.

Zukünftig werden prognostische Modelle hohe Relevanz behalten, schon aufgrund ihrer klinisch-praktischen Notwendigkeit. Um akkurate und universell gültige Modelle erstellen zu können, sollten diese jedoch klaren Qualitätsstandards folgen (Hemingway *et al.*, 2013; Riley *et al.*, 2013; Steyerberg *et al.*, 2013; Witsch *et al.*, 2016; Jaja *et al.*, 2018).

3.2 Sekundäre Verschlechterung bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Charakterisierung der Ausdehnung der ICB vom Hirnparenchym in das Ventrikelsystem. Eine Vorgängerarbeit hatte hier das Phänomen der *delayed intraventricular hemorrhage* beschrieben, also einer IVB, die mit Verzögerung auftritt (Maas *et al.*, 2013). Die Inzidenz dieses Phänomens wurde mit ca. 20% beziffert, d.h. es wurde aufgrund der Ergebnisse dieser Studie angenommen, dass ca. 20% der Patienten mit ICB, die auf dem Aufnahme-CT keine IVB-Komponente aufweisen, im späteren Krankenhausverlauf eine IVB entwickeln. Es ist in der Literatur gut belegt, dass das Vorhandensein einer IVB bei Patienten mit ICB mit einem schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert ist, was daran liegen mag, dass die IVB ein Marker einer grossvolumigen ICB ist, oder daran, dass sie die Gefahr der Entwicklung eines Hydrocephalus durch Obstruktion der kaudalen Ventrikel erhöht. Mit der in diese Habilitationsschrift integrierten Arbeit zum Auftreten der IVB konnte das Phänomen der dIVH zumindest nicht in der zuvor beschriebenen hohen Inzidenz bestätigt werden. Durch Einbeziehung des Zeitintervalls von Beginn der Symptomatik bis zum Aufnahme-CT wurde erstmals gezeigt, dass das Vorhandensein der IVB in der Mehrheit der Fälle den Ausdehnungsgrad der ICB widerspiegelt. Bei Patienten, die ein frühes Aufnahme-CT erhielten, entwickelte sich auch anteilmäßig häufiger eine IVB, also eine Ausdehnung der ICB in das Ventrikelsystem, dokumentiert durch ein Folge-CT, in der Regel wenige Stunden nach dem Aufnahme-CT. Bei etwa einem Viertel der Patienten mit dIVH zeigte sich eine IVB erst 11 oder mehr Stunden nach dem initialen Kopf-CT. Bei den übrigen Patienten wurde die „verspätete“ IVB bereits innerhalb von 8 Stunden entdeckt. In der Mehrzahl der Fälle ist die dIVH also ein Marker für einen Krankheitsprozess, der im initialen CT in einem frühen Stadium (also noch ohne IVB) dokumentiert wurde aufgrund einer kurzen Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Aufnahme-CT. Im Umkehrschluss ist also denkbar, dass Patienten mit frühem Aufnahme-CT, auf dem noch keine IVB sichtbar ist, eine ideale Patienten-Population für interventionelle Studien darstellen, die beispielsweise die endoskopische Entfernung der primären Blutung oder die aktive frühe Reduktion einer sich noch entwickelnden IVB-Komponente – beispielsweise über eine eVD – zum Ziel haben. Voraussetzung für derlei rasches Handeln wäre die Etablierung eng getakteter Diagnostik und Interventionsmethoden, wie sie in Gestalt endovaskulärer Interventionen beim ischämischen Schlaganfall bereits Eingang in die klinische Routine gefunden haben (Powers *et al.*, 2018). Für die ICB wurden entsprechende Interventionen in den CLEAR und MISTIE Studien bereits getestet (Hanley *et al.*, 2016; Hanley *et al.*, 2017). Denkbar ist, dass diese partiell negativ ausgefallenen Studien, in einem früheren Zeitintervall nach Auftreten der Blutung einen positiven Effekt zeigen könnten.

Ein weiterer raumfordernder Aspekt von ICB, der in vorliegender Arbeit behandelt wurde, ist das perihämorrhagische Ödem. Eine kürzlich publizierte Arbeit, erstellt aus Daten, die an 2457 ICB-Patienten der sogenannten ERICH-Kohorte erhoben wurden, zeigte ein verbessertes klinisches

Ergebnis bei Patienten die vor ihrer ICB ein Statin als Hausmedikation einnahmen, verglichen mit Patienten, die kein Statin einnahmen (Siddiqui *et al.*, 2017). Die Autoren selbst maßen diesem Ergebnis jedoch zumindest keine kausale Bedeutung zu, sondern spekulierten, dass die Einnahme von Statinen in dieser Kohorte möglicherweise ein Marker für solche Patienten gewesen sein könnte, die einen besseren Zugang zum Gesundheitssystem hatten und sich dementsprechend in besserem Allgemeinzustand befanden. Aufgrund älterer Studien-Ergebnisse war postuliert worden, dass Statine die Größe des PHE im Aufnahme-CT reduzieren (Naval *et al.*, 2008). Diese Ergebnisse wurden jedoch nie reproduziert und die Beantwortung der Frage nach einem potentiellen Effekt von Statinen auf das PHE blieb offen. Anhand der in diese Habilitationsschrift integrierten Arbeit (Originalarbeit 2) wurde gezeigt, dass die Einnahme von Statinen in der prä-Hospitalisations-Phase keinen Einfluss auf die absolute oder relative Ödem-Größe hat. Anders als in Vorgängerstudien wurden das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Aufnahme-CT sowie das Vorhandensein einer IVB im Aufnahme-CT als Faktoren in das multivariate Modell mit einbezogen. Da sich, ähnlich wie die Primärblutung selbst, auch die Größe des umgebenden Ödems als klar zeitabhängig erwiesen hat (Wu *et al.*, 2017), ist es unbedingt notwendig, Variablen, die direkt oder indirekt das ICB-Stadium widerspiegeln, in entsprechende Modelle als Ko-Variablen aufzunehmen. Die Rolle von Statinen, die beim ischämischen Schlaganfall seit Langem etabliert ist (Endres *et al.*, 1998; Sacco and Liao, 2005), ist beim hämorrhagischen Schlaganfall auf unterschiedliche Weisen deutbar (Endres *et al.*, 2018). Nachdem initiale Studienergebnisse suggerierten, dass Statine das Risiko, eine ICB zu erleiden, erhöhen könnten (Collins *et al.*, 2004), haben neuere Studien gezeigt, dass dieses Risiko wahrscheinlich nicht oder zu einem klinisch nicht bedeutsamen Grad besteht (Scheitz *et al.*, 2016; Gaist *et al.*, 2017). Die hier diskutierte Originalarbeit 2 zum PHE bedeutet nicht zwingend, dass Statine keine Rolle in der ICB- und PHE-Behandlung haben, weist jedoch darauf hin, dass Statine wahrscheinlich keinen präventiven Effekt auf das PHE haben, wenn sie als Hausmedikation eingenommen werden.

Neben den viel beforschten Folgeschäden subarachnoidaler Blutungen – der aneurysmatischen Nachblutung, der zerebralen Ischämie und dem Hydrozephalus – ist potentiellen elektrozerebralen Komplikationen deutlich weniger Aufmerksamkeit in klinischen Studien geschenkt worden (Suarez *et al.*, 2006; Kondziella *et al.*, 2015). Das iktale-interiktale Kontinuum diente bisher als Sammelbegriff, um EEG-Phänomene unklarer Bedeutung zusammenzufassen, unter denen PDs hohe Prävalenz haben (Chong and Hirsch, 2005). PDs wurden in unterschiedlichsten Kontexten beschrieben, in der Erstbeschreibung Baclofen-induziert, und in den Folge-Jahrzehnten in unterschiedlichsten Krankheitsentitäten (Zak *et al.*, 1994; Claassen *et al.*, 2007; Oddo *et al.*, 2009; Rubinos *et al.*, 2018; Stretz *et al.*, 2018). Patienten mit mittel- bis hochgradiger SAB verbringen oft Wochen auf Intensivstationen, nicht selten im soporösen oder komatösen Zustand (Lerch *et al.*, 2006; Suwatcharangkoon *et al.*, 2016). Eine klinische Beurteilung ist somit nur eingeschränkt möglich, und es ist unklar welcher zusätzliche Schaden durch abnorme Gehirnaktivität und elektrographische Anfälle

in dieser Zeit möglicherweise entsteht (Trinka and Leitinger, 2015; Claassen *et al.*, 2016). In der vorliegenden Arbeit (Originalarbeit 3) wurde mittels multimodalem Monitoring, also Messungen des zerebralen Gewebs-Sauerstoffgehalts, regionalem sowie globalem zerebralem Blutfluß, wie auch intrakraniell Druck, eine physiologische Signatur von periodischen Entladungen erstellt (Witsch *et al.*, 2017a; Witsch *et al.*, 2017c). Der in der Arbeit gezeigte frequenzabhängige Effekt auf diese Parameter, insbesondere das Absinken des Gewebssauerstoffgehalts mit ansteigenden PD-Frequenzen, illustriert einen neuen und mittels kontinuierlicher EEG-Ableitung leicht monitorierbaren Aspekt des ictalen-interiktalen Kontinuums mit potentiell therapeutischer Konsequenz. Vorgänger-Studien haben sich der morphologischen Beschreibung und Inzidenz von PDs bei Patienten mit SAB, ICB, isolierter IVB, neurointensivmedizinischen und nicht-neurologischen Intensivpatienten gewidmet (Claassen *et al.*, 2006; Claassen *et al.*, 2007; Oddo *et al.*, 2009; Kramer *et al.*, 2012; Kurtz *et al.*, 2014; Stretz *et al.*, 2018). Statistische Zusammenhänge wurden hergestellt zwischen dem Auftreten von generalisierten PDs und dem Auftreten von non-convulsivem Status Epilepticus, allerdings kein klarer Zusammenhang zwischen PDs und klinischem Ergebnis (Foreman *et al.*, 2012; Sivaraju and Gilmore, 2016). Für elektroenzephalographische Anfälle wurde wiederholt gezeigt, dass sich Gewebs-Desoxygenierung einstellt und abhängig von der Anfallsdauer oft reversibel ist sobald die Anfallsaktivität endet (Gonzalez *et al.*, 2005; Bahar *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2007; Ingram *et al.*, 2014). Vor der in diese Habilitationsschrift eingehenden Studie gab es keine Arbeiten, die sich der Beschreibung physiologischer Veränderungen während dem Auftreten von PDs gewidmet hatten. In einer Arbeit beschrieben Vespa und Mitarbeiter das Phänomen der sogenannten „metabolischen Krise“, ein Anstieg des Laktat-Pyruvat-Verhältnisses in intrazerebralen Mikrodialyse-Messungen, während elektrographischer Anfälle bei Patienten Schädel-Hirn-Trauma (Vespa *et al.*, 2016). In diese Analyse gingen auch PDs ein, welche allerdings nicht separat und nicht frequenz-kategorisiert analysiert wurden. Die hier vorliegende Arbeit eröffnet einen neuen Aspekt von PDs, indem sie zeigt, dass unterschiedliche PD-Frequenzen mit unterschiedlichen Durchblutungs- und Oxygenierungszuständen des Hirngewebes einhergehen. Es bleibt unklar, ob PDs ein Epiphänomen darstellen oder ein pathologischer Faktor per se sind, mit dem Potential das klinische Ergebnis zu verschlechtern. Dieser Aspekt sollte in zukünftigen Studien prospektiv beispielsweise unter Einsatz antikonvulsiver Medikamente in größeren Patienten-Kohorten untersucht werden.

3.3 Neurogene Folgeschäden intrakranieller Blutungen

Originalarbeit 5 stellt eine detaillierte Analyse der Inzidenz von VHF nach ischämischen Schlaganfall im Vergleich mit Patienten mit hämorrhagischen Schlaganfall und einer weiteren Kontrollgruppe hospitalisierter Patienten ohne Schlaganfall dar. Das Ergebnis ist überraschend, da es eine hohe jährliche Inzidenz von VHF bei Patienten mit hämorrhagischem (2.2%) und Patienten ohne

Schlaganfall (2.9%) im Vergleich zu Patienten mit ischämischem Schlaganfall (3.4%) zeigt. Diese Ergebnisse hielten mehreren Sensitivitätsanalysen stand. Sie können auf unterschiedliche Weisen gelesen werden, mit Implikationen für die Rolle von VHF im Kontext des ischämischen Schlaganfalls als auch im Kontext des hämorrhagischen Schlaganfalls. Die Studie wirft im Wesentlichen zwei große Fragen auf. Zum einen bleibt zu beantworten, wie lange VHF dauern muss um als klinisch relevant angesehen zu werden. Die großen randomisierten Studien zur Detektion von VHF nach IS mittels implantierbaren EKG-Geräten haben VHF als Endpunkt unterschiedlich definiert bzgl. der Länge einzelner detektierter VHF-Episoden (Gladstone *et al.*, 2014; Sanna *et al.*, 2014). Von der Beantwortung dieser ersten Frage hängt ab, welche Art bzw. welche kumulative VHF-Menge therapeutischer Antikoagulation bedarf. Und zweitens wirft die Studie die Frage nach der Ätiologie neu detektierter VHF auf. Bei Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall kann es sich prinzipiell hierbei um inzidentelle Diagnosen handeln, was insbesondere vor dem Hintergrund denkbar ist, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten älter als 65 Jahre waren und einen insgesamt höheren Anteil an vaskulären Risikofaktoren hatten, als dies in einer gesunden Vergleichsgruppe zu erwarten wäre. Alternativ kann es sich um neurogenes, also durch den Schlaganfall verursachtes VHF handeln (Samuels, 2007). Eine anatomische Verbindung zwischen Schlaganfall und Schlaganfall-induzierter kardialer Arrhythmie ist für den IS bereits gezeigt worden. Hier wird eine Assoziation zwischen Läsionen des rechten insulären Kortex, und Auftreten kardialer Dysfunktion angenommen (Abboud *et al.*, 2006; Bieber *et al.*, 2017; Krause *et al.*, 2017). Neurogene kardiale Folgen intrakranieller Blutungen sind weniger untersucht. Eine kürzlich publizierte Studie an 347 Patienten mit spontaner ICB zeigte, dass insuläre Läsionen unabhängig von anderen Faktoren mit Tod nach 3 Monaten und Entwicklung von neurogenem VHF assoziiert waren (Prats-Sanchez *et al.*, 2018). Über Langzeitfolgen, -komplikationen, und -todesursachen nach intrakraniellen Blutungen ist wenig bekannt. In diesem Kontext könnten neurogene Folgeschäden intrakranieller Blutungen Antworten aufzeigen. In einer finnischen Studie zeigten die Autoren, dass Ursachen später Letalität, 20 Jahre nach SAB, häufig kardiovaskulärer Natur sind (Huhtakangas *et al.*, 2015). In dieser Studie an 3078 SAB-Überlebenden hatten die untersuchten Patienten eine Letalitäts-Rate, die 17% über der der entsprechenden Altersgruppe in der Allgemeinbevölkerung lag. Ursachen für spät eintretende Letalität nach spontanen ICB ist weitestgehend unbekannt (Poon *et al.*, 2014). Ob hier kardiale Arrhythmien, insbesondere VHF, eine kausale Rolle spielen, bleibt zu klären. Die routinemäßige Einsetzbarkeit kontinuierlicher Elektrokardiographie wird hier hoffentlich Aufklärung bringen. Klare elektrokardiographische Definitionen und sorgfältig geplante prospektive Studien werden notwendig sein, um den Zusammenhang zwischen Gehirnläsion und kardialer Pathologie zu erhellen (Freedman *et al.*, 2017).

4 Zusammenfassung

Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall erwartet ein hohes Maß an Morbidität und Mortalität. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, zum Verständnis von Zusammenhängen zwischen klinischen Variablen und Langzeit-Ergebnis beizutragen. In den vorgestellten Arbeiten wurden Schwerpunkte auf Identifikation, Charakterisierung bzw. Therapie solcher Variablen gelegt.

In den Studien zur spontanen intrazerebralen Blutung (ICB) (Originalarbeiten 1 und 2) wurden die intraventrikuläre Blutungskomponente (IVB) und das perihämorrhagische Ödem (PHE) untersucht. Für beide wurde gezeigt, dass ihr Vorhandensein bzw. ihre Ausdehnung zeitabhängig sind, und das Blutungsstadium widerspiegeln. Für die IVB wurde gezeigt, dass sie ein Indikator für eine fortgeschrittene und schwere ICB darstellt und dass der verspätete Ventrikeleinbruch, vormals als häufiges Phänomen postuliert, selten ist. Für das PHE wurde konklusiv gezeigt, dass Statine als Hausmedikation keinen Einfluss auf seine Größe im Aufnahme-CT haben.

Periodische EEG-Entladungen (PDs) nach spontaner Subarachnoidalblutung (SAB) gehen, abhängig von der Entladungs-Frequenz, mit Veränderungen von Sauerstoffpartialdruck und regionalem Blutfluß des Hirngewebes einher (Originalarbeit 3). Oberhalb einer PD-Frequenz von 2 Hertz stellt sich Hypoxie ein und die Veränderungen gleichen dann solchen, wie sie vormals während elektrographischer Anfälle nachgewiesen wurden. Die Studienergebnisse suggerieren, dass die antikonvulsive Behandlung hochfrequenter PDs prospektiv untersucht werden sollte. Originalarbeit 4 beschreibt erstmals ein multimodales Prädiktions-Modell für Patienten mit SAB, welches in einer externen Patientenkohorte validiert wurde. Mit dem Modell können Behinderung, Kognition und Lebensqualität nach SAB prognostiziert werden.

Die epidemiologische Originalarbeit 5 zeigt hohe Inzidenzen von Vorhofflimmern/-flattern bei Patienten nach Hospitalisierung im Rahmen eines hämorrhagischen Schlaganfalls, nahezu vergleichbar mit den Inzidenzen in den Kontrollgruppen (Patienten mit ischämischem Schlaganfall bzw. Hospitalisierte ohne Schlaganfall). Es besteht Bedarf, die Bedeutung intermittierenden VHF genauer zu charakterisieren, um Antikoagulations-Bedarf bei Patienten nach hämorrhagischem Schlaganfall zu definieren.

Die vorgestellten Arbeiten charakterisieren Prädiktoren und Verschlechterungs-Mechanismen nach intrakraniellen Blutungen während der Hospitalisierungs- und Langzeit Follow-up Phase. Sie definieren somit Studien-Subpopulationen und neue Therapieziele, die nun prospektiv untersucht werden können.

5 Liste der in diese Habilitationsschrift einbezogenen Publikationen

1. **Witsch J**, Bruce E, Meyers E, Velazquez A, Schmidt JM, Suwatcharangkoon S, et al. Intraventricular hemorrhage expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2015; 84(10): 989-94.
2. **Witsch J**, Al-Mufti F, Connolly ES, Agarwal SA, Melmed K, Roh DJ, et al. Statins and perihemorrhagic edema in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2019; 92(18):e2145-e2149.
3. **Witsch J**, Frey HP, Schmidt JM, Velazquez A, Falo CM, Reznik M, et al. Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury. *JAMA Neurol* 2017; 74(3): 301-9.
4. **Witsch J**, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, et al. Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: The FRESH score. *Ann Neurol* 2016; 80(1): 46-58.
5. **Witsch J**, Merkler AE, Chen ML, Navi BB, Sheth KN, Freedman B, et al. Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Recent Ischemic Stroke Versus Matched Controls. *Stroke* 2018; 49(10): 2529-31.

6 Literaturangaben

Abboud H, Berroir S, Labreuche J, Orjuela K, Amarenco P. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Annals of Neurology* 2006; 59: 691-9.

Al-Mufti F, Roh D, Lahiri S, Meyers E, Witsch J, Frey HP, *et al.* Ultra-early angiographic vasospasm associated with delayed cerebral ischemia and infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2017; 126(5): 1545-51.

Al-Shahi Salman R, Frantzias J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, *et al.* Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018a; 17(10): 885-94.

Al-Shahi Salman R, Law ZK, Bath PM, Steiner T, Sprigg N. Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2018b; 4: CD005951.

Andersen CR, Fitzgerald E, Delaney A, Finfer S. A Systematic Review of Outcome Measures Employed in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH) Clinical Research. *Neurocrit Care* 2018.

Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, *et al.* Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2355-65.

Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, *et al.* Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(5): 391-9.

Bahar S, Suh M, Zhao M, Schwartz TH. Intrinsic optical signal imaging of neocortical seizures: the 'epileptic dip'. *Neuroreport* 2006; 17(5): 499-503.

Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010; 51(2): 177-90.

Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, Newell DW, *et al.* Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology* 2001; 56(6): 766-72.

Bieber M, Werner RA, Tanai E, Hofmann U, Higuchi T, Schuh K, *et al.* Stroke-induced chronic systolic dysfunction driven by sympathetic overactivity. *Ann Neurol* 2017; 82(5): 729-43.

Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, *et al.* Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28(1): 1-5.

Brouwers HB, Battey TW, Musial HH, Ciura VA, Falcone GJ, Ayres AM, *et al.* Rate of Contrast Extravasation on Computed Tomographic Angiography Predicts Hematoma Expansion and Mortality in Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2015; 46(9): 2498-503.

Caplan LR. Recognizing and Preventing Intracerebral Hematoma Expansion. *JAMA Neurol* 2016; 73(8): 914-5.

Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22(2): 79-91.

Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, Fernandez A, Schmidt M, Kapinos G, *et al.* Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 4(2): 103-12.

Claassen J, Jette N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, *et al.* Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 69(13): 1356-65.

Claassen J, Velazquez A, Meyers E, Witsch J, Falo MC, Park S, *et al.* Bedside quantitative electroencephalography improves assessment of consciousness in comatose subarachnoid hemorrhage patients. *Ann Neurol* 2016; 80(4): 541-53.

Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, *et al.* Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 832-8.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363(9411): 757-67.

Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43(6): 1711-37.

Counsell C, Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12(3): 159-70.

Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, *et al.* Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42(4): 919-23.

Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringner MN, Mayer SA, *et al.* Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66(8): 1175-81.

De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharangkoon S, Park S, *et al.* Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology* 2016; 86(3): 253-60.

Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, *et al.* Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2012; 11(4): 307-14.

Diringner MN, Zazulia AR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38(6): 760-7.

Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, *et al.* Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006; 129(Pt 12): 3224-37.

Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, *et al.* Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(15): 8880-5.

Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Statin Treatment in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2018; 49(1): 240-6.

Foreman B, Claassen J, Abou Khaled K, Jirsch J, Alschuler DM, Wittman J, *et al.* Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients. *Neurology* 2012; 79(19): 1951-60.

Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2016; 20(1): 277.

Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(12): 701-14.

Gaist D, Goldstein LB, Cea Soriano L, Garcia Rodriguez LA. Statins and the Risk of Intracerebral Hemorrhage in Patients With Previous Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2017; 48(12): 3245-51.

Galea JP, Dulhanty L, Patel HC, Uk, Ireland Subarachnoid Hemorrhage Database C. Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke* 2017; 48(11): 2958-63.

Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21(2): 263-70.

Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, *et al.* Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(8): 874-82.

Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, *et al.* Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370(26): 2467-77.

Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, *et al.* Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68(12): 889-94.

Gonzalez H, Hunter CJ, Bennet L, Power GG, Gunn AJ. Cerebral oxygenation during postasphyxial seizures in near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(7): 911-8.

Hacke W. A New DAWN for Imaging-Based Selection in the Treatment of Acute Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378(1): 81-3.

Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, *et al.* Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet* 2017; 389(10069): 603-11.

Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, *et al.* Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(12): 1228-37.

Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, *et al.* Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *BMJ* 2013; 346: e5595.

Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32(4): 891-7.

Hemphill JC, 3rd, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2004; 35(5): 1130-4.

Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, *et al.* American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30(1): 1-27.

Huhtakangas J, Lehto H, Seppa K, Kivisaari R, Niemela M, Hernesniemi J, *et al.* Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke* 2015; 46(7): 1813-8.

Ingram J, Zhang C, Cressman JR, Hazra A, Wei Y, Koo YE, *et al.* Oxygen and seizure dynamics: I. Experiments. *J Neurophysiol* 2014; 112(2): 205-12.

Jaja BN, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, *et al.* Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care* 2013; 18(1): 143-53.

Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, *et al.* Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ* 2018; 360: j5745.

Kang DH, Park J, Park SH, Kim YS, Hwang SK, Hamm IS. Early ventriculoperitoneal shunt placement after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: role of intraventricular hemorrhage and shunt function. *Neurosurgery* 2010; 66(5): 904-8; discussion 8-9.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-29.

Kollmar R, Staykov D, Dorfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; 41(8): 1684-9.

Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP. Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care* 2015; 22(3): 450-61.

Kramer AH, Jette N, Pillay N, Federico P, Zygun DA. Epileptiform activity in neurocritical care patients. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(3): 328-37.

Krause T, Werner K, Fiebach JB, Villringer K, Piper SK, Haeusler KG, *et al.* Stroke in right dorsal anterior insular cortex is related to myocardial injury. *Ann Neurol* 2017; 81(4): 502-11.

Kurtz P, Gaspard N, Wahl AS, Bauer RM, Hirsch LJ, Wunsch H, *et al.* Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2014; 40(2): 228-34.

Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, *et al.* Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* 2015; 19: 309.

Lerch C, Yonekawa Y, Muroi C, Bjeljac M, Keller E. Specialized neurocritical care, severity grade, and outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5(2): 85-92.

Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, *et al.* Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44(1): 29-37.

Li Q, Liu QJ, Yang WS, Wang XC, Zhao LB, Xiong X, *et al.* Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2017; 48(11): 3019-25.

Lindgaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1988; 42: 81-4.

Maas MB, Nemeth AJ, Rosenberg NF, Kosteva AR, Prabhakaran S, Naidech AM. Delayed intraventricular hemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2013; 80(14): 1295-9.

Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, *et al.* Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352(8): 777-85.

Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, *et al.* Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9457): 387-97.

Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, *et al.* Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9890): 397-408.

Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, *et al.* Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke* 2013; 44(3): 627-34.

Murthy SB, Urday S, Beslow LA, Dawson J, Lees K, Kimberly WT, *et al.* Rate of perihematomal oedema expansion is associated with poor clinical outcomes in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(11): 1169-73.

Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, *et al.* Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke* 2011; 42(11): 3009-16.

Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, *et al.* Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery* 2004; 54(3): 577-83; discussion 83-4.

Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, *et al.* Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005; 112(18): 2851-6.

Naval NS, Abdelhak TA, Urrunaga N, Zeballos P, Mirski MA, Carhuapoma JR. An association of prior statin use with decreased perihematomal edema. *Neurocrit Care* 2008; 8(1): 13-8.

Neugebauer H, Kollmar R, Niesen WD, Bosel J, Schneider H, Hobohm C, *et al.* DEcompressive surgery Plus hypoThermia for Space-Occupying Stroke (DEPTH-SOS): a protocol of a multicenter randomized controlled clinical trial and a literature review. *Int J Stroke* 2013; 8(5): 383-7.

Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37(6): 2051-6.

Payne ET, Zhao XY, Frndova H, McBain K, Sharma R, Hutchison JS, *et al.* Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain* 2014; 137(Pt 5): 1429-38.

Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH. Periodic lateralized epileptiform discharges--a critical review. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13(6): 519-30.

Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(6): 660-7.

Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, *et al.* 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3): e46-e110.

Prats-Sanchez L, Guisado-Alonso D, Painous C, Fayos F, Pascual-Goni E, Delgado-Mederos R, *et al.* Insular damage, new-onset atrial fibrillation and outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2018; 25(3): 491-6.

Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, *et al.* Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375(11): 1033-43.

Rabinstein AA, Wijdicks EF. Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7(2): 99-107.

Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KG, Abrams K, Kyzas PA, *et al.* Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med* 2013; 10(2): e1001380.

Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1): CD000277.

Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, *et al.* Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke* 2008; 39(8): 2304-9.

Rubinos C, Reynolds AS, Claassen J. The Ictal-Interictal Continuum: To Treat or Not to Treat (and How)? *Neurocrit Care* 2018; 29(1): 3-8.

Sacco RL, Liao JK. Drug Insight: statins and stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(11): 576-84.

Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007; 116(1): 77-84.

Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, *et al.* Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 2478-86.

Scheitz JF, MacIsaac RL, Abdul-Rahim AH, Siegerink B, Bath PM, Endres M, *et al.* Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology* 2016; 86(17): 1590-6.

Sembill JA, Gerner ST, Volbers B, Bobinger T, Lucking H, Kloska SP, *et al.* Severity assessment in maximally treated ICH patients: The max-ICH score. *Neurology* 2017; 89(5): 423-31.

Siddiqui FM, Langefeld CD, Moomaw CJ, Comeau ME, Sekar P, Rosand J, *et al.* Use of Statins and Outcomes in Intracerebral Hemorrhage Patients. *Stroke* 2017; 48(8): 2098-104.

Sivaraju A, Gilmore EJ. Understanding and Managing the Ictal-Interictal Continuum in Neurocritical Care. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(2): 8.

Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, *et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39(4): 1205-12.

Steiner T, Poli S, Griebel M, Husing J, Hajda J, Freiberger A, *et al.* Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 566-73.

Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, *et al.* Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med* 2013; 10(2): e1001381.

Stretz C, Sheikh Z, Maciel CB, Hirsch LJ, Gilmore EJ. Seizures, periodic and rhythmic patterns in primary intraventricular hemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5(9): 1104-11.

Suarez JJ, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006; 354(4): 387-96.

Suwatcharangkoon S, Meyers E, Falo C, Schmidt JM, Agarwal S, Claassen J, *et al.* Loss of Consciousness at Onset of Subarachnoid Hemorrhage as an Important Marker of Early Brain Injury. *JAMA Neurol* 2016; 73(1): 28-35.

Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav* 2015; 49: 203-22.

Vale FL, Bradley EL, Fisher WS, 3rd. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg* 1997; 86(3): 462-6.

Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, *et al.* Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010; 41(10): 2391-5.

Vespa P, Tubi M, Claassen J, Buitrago-Blanco M, McArthur D, Velazquez AG, *et al.* Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Ann Neurol* 2016; 79(4): 579-90.

Volbers B, Giede-Jeppe A, Gerner ST, Sembill JA, Kuramatsu JB, Lang S, *et al.* Peak perihemorrhagic edema correlates with functional outcome in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2018; 90(12): e1005-e12.

Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, *et al.* CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38(4): 1257-62.

Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21(2): 325-38.

Weimar C, Benemann J, Diener HC, German Stroke Study C. Development and validation of the Essen Intracerebral Haemorrhage Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(5): 601-5.

Witsch J, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, *et al.* Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: The FRESH score. *Ann Neurol* 2016; 80(1): 46-58.

Witsch J, Frey HP, Schmidt JM, Velazquez A, Falo CM, Reznik M, *et al.* Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury. *JAMA Neurol* 2017a; 74(3): 301-9.

Witsch J, Meyers E, Claassen J. Continuous Electroencephalography in Neurological-Neurosurgical Intensive Care : Applications and Value. Seventh ed; 2017b. p. 403-14.e5.

Witsch J, Morris NA, Roh D, Frey H-P, Claassen J. Multimodality Monitoring Correlates of Seizures. In: Varelas PN, Claassen J, editors. *Seizures in Critical Care: A Guide to Diagnosis and Therapeutics*. Cham: Springer International Publishing; 2017c. p. 91-102.

Wu TY, Sharma G, Strbian D, Putaala J, Desmond PM, Tatlisumak T, *et al.* Natural History of Perihematomal Edema and Impact on Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2017; 48(4): 873-9.

Yang J, Arima H, Wu G, Heeley E, Delcourt C, Zhou J, *et al.* Prognostic significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis from the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies. *Stroke* 2015; 46(4): 1009-13.

Zak R, Solomon G, Petit F, Labar D. Baclofen-induced generalized nonconvulsive status epilepticus. *Ann Neurol* 1994; 36(1): 113-4.

Zhao M, Suh M, Ma H, Perry C, Geneslaw A, Schwartz TH. Focal increases in perfusion and decreases in hemoglobin oxygenation precede seizure onset in spontaneous human epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48(11): 2059-67.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Matthias Endres, Direktor der Klinik für Neurologie an der Charité, für seine Unterstützung meiner klinischen Ausbildung und wissenschaftlichen Arbeit.

In gleichem Maße möchte ich mich bei meinem klinischen Mentor Prof. Dr. med. Christoph Ploner bedanken, stellvertretender Direktor der Klinik für Neurologie und Leiter der Abteilung für Neurologie am Campus Virchow Klinikum der Charité, für die exzellente klinische Ausbildung und die Unterstützung aller Forschungsbemühungen.

Desweiteren möchte ich mich bei meinen wissenschaftlichen Mentoren PD Dr. med. Eric Jüttler sowie Prof. Dr. med. Jan Claassen, dem Leiter der Division of Critical Care Neurology an der Columbia University in New York bedanken. Beide haben mir das nötige Vertrauen entgegengebracht, das für erfolgreiches Forschen wichtig ist. Ich bin beiden zu großem Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Klinik für Neurologie an der Charité sowie allen Mitgliedern der Schlaganfall- und neurointensivmedizinischen Forschungsgruppen an der Charité und der Columbia University.

Ich möchte mich auch bei Prof. Dr. med. Andreas Draguhn, Direktor des physiologischen Instituts an der Universität Heidelberg sowie Dr. med. Hartwig Spors bedanken, die meine Inauguraldissertation begleitet haben.

Große Anerkennung und Dank verdienen auch Patienten und Angehörige, die sich großzügig bereit erklärt haben, an etlichen Forschungsprojekten als Probanden oder Studienteilnehmer teilzunehmen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

10. Juni 2019

.....

Datum

.....

Unterschrift