

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurochirurgie mit Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie
Direktor: Professor Dr. med. Peter Vajkoczy

Habilitationsschrift

Optimierung der Diagnostik und Therapie cerebrovaskulärer Erkrankungen in der Neurochirurgie: Nutzung neuer Technologien und Re-Evaluation bestehender Paradigmen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurochirurgie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Nora Franziska Alice Dengler geb. Sandow
geboren in Berlin

Eingereicht: 10/2017
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/ in: Prof. Dr. med. Claudius Thomé
2. Gutachter/ in: Prof. Dr. med. Joachim Krauss

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Der ischämische Schlaganfall.....	6
1.2. Die Moyamoya-Erkrankung.....	8
1.3. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung.....	10
1.4. Neurochirurgische Versorgung cerebrovaskulärer Erkrankungen im Wandel der Zeit.....	12
1.4.1. Meilensteine der technischen Entwicklung: Mikroskopie, Angiografie, Computertomografie und Magnetresonanztomografie.....	12
1.4.2. Chirurgische Impulsgeber: Wie Persönlichkeiten der Neurochirurgie den Wandel der Zeit mitbestimmten.....	13
1.4.3. Entwicklung der modernen Intensivmedizin.....	14
1.5. Veränderungen der Gesellschaftsstruktur und Veränderungen der Anforderungen an die Neurochirurgie.....	15
1.6. Ziel der Arbeit.....	16

2. Eigene Arbeiten

2.1. Diagnostik cerebrovaskulärer Erkrankungen: Chancen und Herausforderungen aktueller technischer Entwicklungen.....	17
2.1.1. Diagnostik cerebrovaskulärer Pathologien mit der Ultrahochfeld-MRT...17	
2.1.2. Re-Evaluation bestehender CT-Klassifikationen der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung.....	26
2.2. Re-Evaluation bestehender Paradigmen in der Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.....	35
2.2.1. Intensivmedizinische Behandlung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung: Vasospasmus-Prophylaxe.....	35
2.2.2. Vorhersagekraft eines neuen Scores für den Shunt-pflichtigen Hydrocephalus nach aneurysmatischer SAB.....	58
2.2.3. Chirurgische Behandlung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit: extra-intracranieller Bypass im älteren Patienten.....	66
2.2.4. Dekompressive Hemikraniektomie beim malignen Schlaganfall: bietet die Extension der Kraniotomie einen Vorteil?.....	75

3. Diskussion.....	84
4. Zusammenfassung / Abstract.....	87/89
5. Literaturangaben.....	90
6. Erklärung.....	99
7. Danksagung.....	100
8. Lebenslauf.....	101

Abkürzungen

ACA	A. cerebri anterior
ACC	A. carotis communis
ACI	A. carotis interna
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
BNI	Barrow Neurological Institute, Arizona, U.S.A.
BRAT	Barrow Ruptured Aneurysm Trial
CEA	Carotis-Endarterektomie
CHES	Chronic Hydrocephalus Ensuing from SAH Score
CT	Computertomografie
DECIMAL	Early DEcompressive Craniectomy In MALignant middle cerebral artery infarction trial
DESTINY	DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral arterY trial
DALY	disability adjusted life-years
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EKG	Elektrokardiogramm
FLASH	Fast Low-Angle Shot
HAMLET	Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial
ICB	intracranielle Blutung
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
IVB	intraventrikuläre Blutung
MCA	A. cerebri media
MR-A	Magnetresonanz-Angiografie
mRS	modified Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomografie

NNT	number needed to treat
PCA	A. cerebri posterior
RCT	randomized controlled trial
r-TPA	recombinant tissue plasminogen activator "Alteplase"
SDASH	Shunt Dependency after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Score
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

1. Einleitung

1.1. Der ischämische Schlaganfall

Schlaganfälle sind die zweithäufigste Todesursache weltweit nach der koronaren Herzerkrankung. Sie sind für 9 % aller Todesfälle und für 10 – 12 % aller Todesfälle in den westlichen Gesellschaften verantwortlich [1]. Die durch den Schlaganfall verursachte Morbidität wurde 2002 als die sechsthäufigste Ursache für eine gesundheitlich bedingte reduzierte Lebensqualität, gemessen in „disability adjusted life-years“ (DALY), angegeben. Aufgrund des demografischen Wandels der westlichen Gesellschaften wird dieser Anteil als signifikant steigend prognostiziert [2]. Ca. 80 % der Schlaganfälle sind ischämisch bedingt, 15 % hämorrhagisch durch eine intracranielle Blutung (ICB) und 5 % werden durch eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) (s. 1.2.) verursacht [3].

Der ischämische Schlaganfall wird nach seiner Pathogenese anhand der Ergebnisse des „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) klassifiziert [4]. Unterschieden wird hier zwischen kardio-embolischen Ursachen (meist bedingt durch Vorhofflimmern), die atherosklerotische Erkrankung der großen Arterien, die Erkrankung der kleinen Gefäße (lakunäre Schlaganfälle), Schlaganfälle anderer Genese (z.B. durch Gefäß-Dissektionen, Substanz induzierte Schlaganfälle oder Schlaganfälle bedingt durch Erkrankungen des Gerinnungssystems) sowie Schlaganfälle ohne erkennbare Ursache unterschieden [5, 6]. Zehn primäre Risikofaktoren wurden identifiziert: Hypertension, Rauchen, hohes Taillen-Hüften-Verhältnis, fehlende physische Aktivität, Diabetes mellitus, exzessiver Alkoholkonsum, psychosozialer Stress oder Depression, kardiale Faktoren (stattgehabter Herzinfarkt, Vorhofflimmern) und hohes Verhältnis von Apolipoprotein B zu Apolipoprotein A1 [7]. Zur medikamentösen Schlaganfallsprophylaxe gehören daher folgende Ansätze: Senkung des erhöhten Blutdrucks, Cholesterin-Senkung mittels Statinen und die Hemmung der Thrombozyten-Funktion [8-12].

Bei Patienten mit stattgehabtem ischämischem Infarkt oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA), die eine hochgradige (70-99 %) Stenose der A. carotis communis (ACC) haben, ist ein interventionelles Vorgehen empfohlen. Studien haben gezeigt, dass die Carotis-Endarterektomie (CEA) bei Patienten mit hochgradigen Carotis-Stenosen zu einer absoluten Reduktion des Schlaganfalls-Risikos von 17 % über einen Zeitraum von 18 Monaten führt [13]. Als Alternative wird nun auch die Stent-gestützte Angioplastie angewandt. Einige Studien haben hier eine Gleichwertigkeit gegenüber der CEA gezeigt [14, 15], andere Studien zeigen eine höhere Inzidenz von Schlaganfällen, Mortalität und periprozeduralem Herzinfarkt in der Stenting-Gruppe gegenüber der CEA-Gruppe [16, 17]. Besonders bei Patienten über 70 Jahren ist die CEA dem Stenting überlegen [16, 18].

Symptomatische intracranielle Gefäß-Stenosen sind einer CEA nicht zugänglich. Die perkutane transluminale Angioplastie mit Stenting zeigte sich der medikamentösen Behandlung in diesem Fall unterlegen [19]. Für eine Subgruppe von Patienten mit ausgeprägter chronischer hämodynamischer Insuffizienz und intracraniellen Gefäß-Stenosen zeigte die Anlage eines extra-intracraniellen Bypass eine Verbesserung der cerebralen Durchblutung und eine Reduktion des Schlaganfalls-Risikos [20-23].

Die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls beinhaltet bei rechtzeitiger Behandlung in einem auf Schlaganfall spezialisierten Zentrum die mechanische Re-Kanalisation und/oder die medikamentöse Lyse-Therapie mit einem gewebspezifischen Plasminogenaktivator (r-TPA) [24-26]. Ein Sonderfall stellt die Behandlung des malignen Schlaganfalls dar. Bei Manifestation eines raumfordernden Infarktes im Territorium der A. cerebri media (MCA) und teilweise auch angrenzender Stromgebiete zeigte sich die medikamentöse Behandlung als ineffektiv. Zunächst zeigten nicht-randomisierte Studien erste Hinweise für den Benefit einer dekompressiven Hemikraniektomie [27, 28]. Dieser positive Effekt auf das Gesamtüberleben der Patienten mit malignem Mediainfarkt wurde im Rahmen von drei randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials – RCTs) bestätigt (HAMLET, DECIMAL und DESTINY I) [29-31]. Eine gepoolte Analyse der Patientendaten aus den drei RCTs zeigte dann nicht nur den Effekt der dekompressiven Hemikraniektomie auf das Gesamtüberleben, sondern auch eine deutlich verbesserte Chance der Patienten auf ein reduziertes Behinderungsausmaß mit einer „number needed to treat“ (NNT) von vier für einen Wert auf der modified Rankin Skala (mRS) von ≤ 3 [32].

1.2. Die Moyamoya-Erkrankung

Die Moyamoya-Erkrankung bezeichnet eine bilateral auftretende Stenose oder Okklusion der intracraniellen A. carotis interna (ACI) und/oder ihrer proximalen Äste, erstmals 1957 und 1968 beschrieben als „Hypoplasie der beidseitigen ACI“ [33]. Charakteristische Veränderungen der Gefäße beinhalten die o.g. Stenose oder Okklusion und ein sich sukzessive ausbildendes Gefäß-Kollateralnetz. Dies wird beschreibend Moyamoya-Vaskulopathie genannt („puff of smoke“, japanisch „moyamoya“). Patienten mit einer Moyamoya-Vaskulopathie und weiteren Erkrankungen (genetische Veränderungen, Erkrankungen des Gerinnungssystems usw.) werden unter dem Begriff „Moyamoya-Syndrom“ zusammengefasst. Patienten mit nur einseitiger Ausprägung der Moyamoya-Vaskulopathie werden ebenfalls zum „Moyamoya-Syndrom“ gezählt [34]. Die typische Moyamoya-Erkrankung tritt also beidseitig auf, wenn auch häufig in unterschiedlicher Ausprägung [35, 36]. Am häufigsten ist die Erkrankung in Japan (Prävalenz von 3 pro 100.000 Kindern). In Europa wird die Häufigkeit mit 1/10 des Auftretens in der japanischen Bevölkerung bemessen. Amerikanische Studien bemessen die Inzidenz mit 0.086 Fällen auf 100.000 U.S. amerikanische Einwohner [37]. Die asiatischen Patienten zeichnen sich durch zwei charakteristische Spitzen der Diagnosestellung zwischen 5 – 9 Jahren und mit ca. 40 Jahren aus [38]. Bei den nordamerikanischen und europäischen Patienten sind diese Spitzen leicht nach hinten versetzt (11-18 Jahre und 40-49 Jahre) [39]. Genetische Faktoren scheinen in vielen Fällen eine Rolle zu spielen, 10 % der betroffenen japanischen Patienten haben einen erstgradigen Verwandten mit Moyamoya-Erkrankung sowie 6 % der nordamerikanischen Patienten. Assoziationen mit Gen-Loci auf den Chromosomen 3, 6, 8, 17 und spezifischen HLA Haplotypen wurden beschrieben. Es wird von einer polygenen Transmission ausgegangen [40, 41].

Die Patienten werden auffällig durch fokale neurologische Symptome verursacht durch ischämische (50-75%) sowie hämorrhagische Schlaganfälle (10 – 40 %) oder TIAs (50 – 75 %). Kopfschmerzen und epileptische Anfälle können weitere klinische Manifestationen der Erkrankung darstellen [42]. Die Diagnose wird anhand der angiografisch darstellbaren klassischen Gefäß-Veränderungen gestellt. Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) gilt bislang als Goldstandard in der Diagnostik. Es wird die von Suzuki und Takaki eingeführte Klassifikation verwendet. Sie beschreibt 6 verschiedene Grade (Grad I°: Verengung der distalen ACI, Grad II°: beginnende Ausbildung von Moyamoya-typischen Kollateralgefäßen, Grad III°: Progressive ACI Stenose und Intensivierung des Kollateralgefäßnetzes, Grad IV°: Beginn der Ausbildung von Kollateralen aus Ästen der A. carotis externa (ACE), Grad V°: Intensivierung der ACE-Kollateralisierung und Rückbildung der Moyamoya-typischen Kollateralgefäße die aus der ACI gespeist werden, Grad VI°: Okklusion der ACI) [35].

Eine MR-Angiografie (MRA)-Klassifikation der Moyamoya-Erkrankung wurde von Houkin und Kollegen 1994 eingeführt [43]. Hier werden steigende Punktzahlen für einen zunehmenden

jeweiligen Ausprägungsgrad der Gefäß-Stenosierung, aufgeteilt nach Stromgebieten, vergeben (0 – 3 Punkte für jeweils ACI und MCA sowie 0 – 2 Punkte für jeweils A. cerebri anterior [ACA] und A. cerebri posterior [PCA]). Die maximal erreichbare Punktzahl bei Verschluss aller vier Gefäße ist somit 10.

In einer Erwachsenenpopulation mit bilateraler Beteiligung wurde das 5-Jahres-Schlaganfalls-Risiko unter konservativer Therapie mit 85 % bemessen [44]. Die primäre Therapie der Moyamoya-Erkrankung besteht daher in der chirurgischen indirekten und/oder direkten Re-Vaskularisierung [36]. Es wurde gezeigt, dass die Re-Vaskularisierung zu einer 80 – 90 %-igen Wahrscheinlichkeit einer Schlaganfallsfreiheit in Langzeit-Nachuntersuchungen führt. Der Benefit der chirurgischen Therapie wurde in einer Meta-Analyse von 47 Studien an 2013 Patienten bestätigt [45].

1.3. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Eine durch Aneurysma-Ruptur verursachte Subarachnoidalblutung ist für ca. 5 % aller Schlaganfälle verantwortlich. Die Inzidenz wird mit 9 auf 100.000 Einwohner beziffert. Sie steigt mit höherem Alter und ist in Japan (23 auf 100.000 Einwohner) und Finnland (20 auf 100.000 Einwohner) gegenüber anderen Industrienationen erhöht. Frauen sind ca. 1,3 Mal häufiger von der Erkrankung betroffen. Die Häufigkeit der aSAB in der weiblichen im Vergleich zur männlichen Bevölkerung ist mit steigendem Alter deutlich erhöht [46]. Klinische Risikofaktoren für das Auftreten einer aSAB sind Alter und weibliches Geschlecht, arterielle Hypertension, Rauchen, Aneurysma-Lokalisation im hinteren Stromgebiet, eine stattgehabte aSAB in der Vorgeschichte sowie eine stattgehabte aSAB bei einem erstgradigen Angehörigen [47]. Auf das Aneurysma bezogene morphologische Faktoren, die für eine Ruptur disponieren, sind die irreguläre Aneurysma-Konfiguration, ein höheres Aneurysma-Größenverhältnis (Höhe) zum Aneurysma tragenden Gefäß, ein höheres Verhältnis von Aneurysma-Weite zum Aneurysma-„Hals“ sowie ein höheres Verhältnis von Aneurysma-Höhe zu -Weite [48].

Die primäre Behandlung der aSAB beinhaltet die intensivstationäre Überwachung und Therapie sowie den Verschluss des Aneurysmas zur Vermeidung einer erneuten Blutung [49]. Bis zum Aneurysma-Verschluss gilt daher eine Kontrolle des systolischen Blutdrucks auf Werte unter 160 mmHg [50, 51]. Je nach Lage, Größe und Konfiguration des Aneurysmas werden chirurgische (Clipping, Wrapping, Bypass) oder endovaskuläre (Stent- oder nicht Stent gestütztes Coiling, Flussdiversion, „Embolisationssysteme“) Behandlungsstrategien angewandt. Therapievergleichende Studien mit aussagekräftiger Effektstärke existieren nur für den Vergleich zwischen Coiling und Clipping. Ein multizentrischer RCT, der „International Subarachnoid Aneurysm Trial“ (ISAT) zeigte in der 1- und 5-Jahresanalyse ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko für Patienten nach Coiling, bei jedoch erhöhter Re-Blutungsrate in dieser Gruppe [52, 53]. Nach 18 Jahren glichen sich die Sterblichkeitsraten an. Bezüglich der Morbidität zeigte sich nach 18 Jahren ein vergleichbares Ergebnis [54]. Kritikpunkte am ISAT-Studiendesign beinhalten den Selektionsbias durch die Vorauswahl der eingeschlossenen Aneurysmen, die grundsätzlich beiden Therapiestrategien zugänglich sein mussten und somit nicht der klinischen Realität entsprachen. Weiterhin war ein wesentlicher Kritikpunkt die höhere Re-Blutungsrate in der Clipping-Gruppe bevor das Aneurysma ausgeschaltet werden konnte. Die Ausschaltung des Aneurysmas erfolgte in der Coiling-Gruppe signifikant früher, als in der Clipping-Gruppe (1.7 Tage fürs Clipping vs. 1.1 Tage fürs Coiling) [55].

Der monozentrische, randomisierte und kontrollierte „Barrow Ruptured Aneurysms Trial“ (BRAT) unterscheidet sich von der ISAT-Studie durch Einschluss und Randomisierung aller einer Therapie zugänglichen Patienten und der Möglichkeit eines Crossovers zwischen den Gruppen Coiling und Clipping. Im Rahmen des 1-Jahres Follow-ups zeigte sich das Coiling dem Clipping zunächst leicht überlegen [56]. Im mittel- (3 Jahre) und langfristigen (6 Jahre) Verlauf nach Aneurysma-Verschluss bei stattgehabter aSAB zeigte sich für Aneurysmen der anterioren

Zirkulation eine Gleichwertigkeit des Clippings und Coilings bezüglich des Patienten-Outcomes. Im hinteren Stromgebiet war das Coiling dem Clipping überlegen. Die Aneurysma-Verschlussrate und die Häufigkeit einer notwendigen Nachbehandlung bei insuffizientem Aneurysma-Verschluss war in der Coiling-Gruppe gegenüber dem Clipping deutlich erhöht. Es zeigte sich im Rahmen der Auswertung eine sehr hohe Crossover Rate mit 38 – 42 % der Patienten, die nach Randomisierung aufgrund der individuellen Entscheidung der Behandler von der Coiling in die Clipping-Gruppe gewechselt waren. Dies stellt einerseits die Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsformen im Rahmen einer Studie in Frage. Andererseits betonen die Ergebnisse die Notwendigkeit einer verfügbaren fortgeschrittenen chirurgischen Expertise. Dies gilt insbesondere für Aneurysmen, die mittels Coiling nicht suffizient behandelbar sind [57, 58].

Unabhängig vom Aneurysma-Verschluss wird der unmittelbare klinische Verlauf nach einer aSAB durch verschiedene Faktoren erschwert. Der akute Hydrozephalus tritt in ca. 14 % der Patienten auf. Ein chronischer Shunt-pflichtiger Hydrozephalus in ca. 30 % [59, 60]. Den Haupteinflussfaktor auf die Morbidität und Mortalität der Patienten stellen verzögert auftretende Infarkte dar, die in 30-60 % der Patienten auftreten. Als Ursache wird einerseits das Auftreten eines Vasospasmus verantwortlich gemacht. Andere mögliche Ursachen beinhalten Veränderungen der Mikrozirkulation und das Auftreten von sich über den Kortex ausbreitenden Wellen, einhergehend mit einer massiven neuronalen und astroglialen Depression (Spreading depolarizations) [61] sowie weitere Mechanismen einer „frühen Hirnschädigung“ (inflammatorisch, physiologisch, ionisch, mechanisch) [62]. Mittlerweile wird von einer multifaktoriellen Genese der Entstehung von verzögerten Infarkten ausgegangen.

Systemische Reaktionen auf die aSAB können eine transiente ventrikuläre Dysfunktion mit Veränderungen des Elektrokardiogramms (EKG) oder der Herzenzyme beinhalten, die nicht durch eine koronare Herzerkrankung, eine Myokarditis oder ein Phäochromozytom erklärbar sind. Diese „neurogene Stress-Kardiomyopathie“ wird auch „Takotsubo“-Kardiomyopathie genannt [63]. Ursächlich werden eine sympathische Hyperaktivität, koronare Gefäßspasmen, mikrozirkulatorische Veränderungen, endotheliale Dysfunktion und / oder Östrogenmangel angenommen [64, 65]. Weitere Outcome-relevante Komplikationen nach aSAB können Infektionen (z.B. Pneumonie oder Meningitis) sein.

Die Mortalität der aSAB wird heutzutage in großen internationalen Analysen mit 27 – 44 % bemessen [66, 67]. Bei vielen überlebenden Patienten persistieren fokale neurologische und kognitive Defizite. Der Prozentsatz der Patienten, die nach einer aSAB ein unabhängiges Leben (mRS 0 – 2 bzw. mRS 0 – 3) führen können, variiert in den verfügbaren Studien zwischen 36 – 55 %. Der initiale klinische Status der Patienten und einige radiologische Faktoren haben maßgeblichen Einfluss auf den Outcome [68].

1.4. Neurochirurgische Versorgung cerebrovaskulärer Erkrankungen im Wandel der Zeit

1.4.1. Meilensteine der technischen Entwicklung: Mikroskopie, Angiografie, Computertomografie und Magnetresonanztomografie

Zwischen 1866 und 1886 erarbeitete der Physiker Ernst Abbe die wegweisenden theoretischen Grundlagen der Mikroskopie. Durch die Zusammenarbeit mit Carl Zeiss wurden Anfang des 20. Jahrhunderts Hochqualitäts-Mikroskope in größeren Stückzahlen produziert. Die ersten Operationsmikroskope wurden ab 1921 verwendet. Durch Hinzufügen einer Lichtquelle und Optimierung der Beweglichkeit durch Montage des Mikroskops auf einem Dreh Arm (1953 durch den Hals-Nasen-Ohrenarzt Horst Ludwig Wullstein) waren ab Mitte der 1950 er Jahre mikrochirurgische Eingriffe routinemäßig möglich [69].

Die Entdeckung der Röntgenstrahlen und der Einsatz von Kontrastmitteln ließ 1927 erstmalig die Darstellung von intracraniellen Gefäßen im Rahmen einer Angiografie durch den portugiesischen Neurologen Antonio Egas Moniz (1874-1955) zu [70]. Mathematische Grundlagen für die Berechnung räumlicher Aufnahmen eines Objektes wurden 1917 von Johann Radon entwickelt. Nachdem Allan Cormack bereits 1957 Berechnungen für die dreidimensionale Verwendung von Röntgenstrahlen durchgeführt hat, gelang es Godfrey Hounsfield Anfang 1969, den ersten Prototypen für eine dreidimensionale Bildgebung zu entwickeln. Durch die Fortentwicklung der Computer und deren zunehmende industrielle Verfügbarkeit konnte nach der ersten Computertomografie (CT)-Aufnahme am Menschen 1971 der erste kommerzielle Computertomograf 1972 in London in Betrieb genommen werden. Hounsfield und Cormack erhielten für Ihre Arbeiten 1972 den *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin* [71].

Die spezifische magnetische Resonanz von Atomkernen und die durch eine Kombination von statischen und hochfrequenten magnetischen Feldern induzierten Atomkern-Bewegungen bilden die physikalische Grundlage der Magnetresonanztomografie (MRT). Erstbeschreibungen dieses magnetischen Dipolmoments erfolgten Mitte der 1940er Jahre unabhängig durch die Physiker Felix Bloch und Edward. M. Purcell (*Nobelpreis für Physik 1952*). Untersuchungen von Paul Christian Lauterbur und Peter Mansfield in den 1970er Jahren beinhalteten die Erfassung der Kernspinresonanz mit einem Spektrometer (*Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2003*). Ein weiterer wegweisender Schritt zur klinischen Einsetzbarkeit beinhalteten die in Göttingen entwickelten Techniken zum Schnellbild-Verfahren „Fast Slow-Angle Shot“ (FLASH) [72]. Ab Mitte der 1980er Jahre fand das MRT eine breite klinische Anwendung.

1.4.2. Chirurgische Impulsgeber: Wie Persönlichkeiten der Neurochirurgie den Wandel der Zeit mitbestimmten

Nicht nur die technische, sondern auch die akademische Entwicklung waren Impulsgeber für die Fortentwicklung der chirurgischen Möglichkeiten. Einzelne Chirurgen haben mit ihrer Fähigkeit, die verschiedenen Aspekte zu kombinieren sowie den jeweiligen Umständen der Zeit gerecht zu werden, einen enormen Beitrag zur Entwicklung des Fachs geleistet. Als herausragende Persönlichkeiten, besonders für die cerebrovaskuläre Chirurgie, sind hier Harvey William Cushing (1869-1939) sowie seine Schüler Walter Edward Dandy (1886-1946) und Norman McComish Dott (1897-1973) zu nennen [73]. Zwischen den ersten Beschreibungen cerebrovaskulärer Erkrankungen durch z.B. den Ägypter Imhotep (2725 v. Chr.) sowie der Definition eines Aneurysmas durch den griechischen Anatomen Galenos (129-210 v. Chr.) und den ersten dokumentierten chirurgischen Behandlungen lagen mehrere Tausend Jahre. Sir Victor Alexander Haden Horsley (1857-1916) übertrug die, Anfang des 19. Jahrhunderts in der Behandlung peripherer Aneurysmen gängige Praxis der Ligatur des Trägergefäßes auf die cerebrovaskuläre Chirurgie. Erstmals führte er eine ACI-Ligatur 1885 durch [74]. 1923 und 1924 beschrieben Cushing und Sir Charles Symonds erstmals die klinischen Manifestationen der aSAB und beklagten hier die entmutigende Behandlungsstrategie der ACI-Ligatur mit daraus resultierenden schweren Behinderungen. Cushing war der erste Chirurg, der ein rupturiertes intracranielles Aneurysma mit einem Muskelpatch „gewrappt“ hat. 1911 entwickelte Cushing den ersten Silber-Clip [73]. Nachdem weitere Modifikationen am Clip unternommen wurden, war es Dandy, der 1937 das erste chirurgische Clipping unternommen hat [75].

Diesen ersten nordamerikanischen Pionieren folgten Axel Herbert Olivecrona (1891-1980) in Stockholm, Hugo Krayenbühl (1902-1985) in Zürich, Charles George Drake (1920-1998) in Ontario und viele andere. Die Entwicklung und Verfügbarkeit mikroskopischer Operationstechniken sowie der Gefäß-Darstellbarkeit durch Angiografien erweiterte die Möglichkeiten, vielfältige und komplexe cerebrovaskuläre Erkrankungen chirurgisch mit erhöhter Patientensicherheit behandeln zu können. Hier ist maßgeblich Mahmut Gazi Yasargil (*1925) zu nennen, der in Zürich und Vermont die cerebrale Angiografie weiterentwickelte, zum pathophysiologischen Verständnis von arteriovenösen Malformationen substantiell beitrug, die erste extra-intracranielle Bypass-Anlage erfolgreich durchführte und das mikrochirurgische Clip-Instrumentarium optimierte.

1.4.3. Entwicklung der modernen Intensivmedizin

Die Entwicklung der modernen Intensivmedizin wurde durch den Massenanfall von Schwerverletzten im Rahmen von Kriegen in der 2. Hälfte des 19. und im 20. Jahrhundert sowie den großen kontinentalen Epidemien (Influenza 1918, Poliomyelitis 1880 - 1960) wesentlich beeinflusst. Im Krim-Krieg (1853) wurden erstmalig gesonderte Pflegebereiche für Schwerverletzte und frisch operierte Patienten eingesetzt. Eine gesonderte pflegerische Ausbildung für die schwer verletzten Patienten wurde durch die Krankenschwester Florence Nightingale (1820-1920), die Begründerin der modernen westlichen Krankenpflege, initiiert [76]. Walter E. Dandy richtete ab 1927 eine Spezialstation für die operierten neurochirurgischen Patienten am Johns Hopkins Hospital in Baltimore ein. Bis in die 1950er Jahre gab es somit vorrangig Spezialstationen mit besonders „intensivem“ *pflegerischem* Aufwand (*Intensive Care*) für Patienten nach chirurgischen Eingriffen. In den 1940er Jahren begann durch die Fortentwicklung der technischen Ausrüstung und der medizinischen Möglichkeiten die Umsetzung von „intensiven“ *therapeutischen* Maßnahmen auf gesonderten Stationen (*Intensive Therapy*). Zunehmend konnten Organersatzverfahren und unterstützende Techniken entwickelt werden und fanden erste klinische Anwendungen. Hier sind z.B. die Drinker-Shaw „Eisen-Lunge“ (1929 in Boston), die zentralvenöse Applikation von Medikamenten durch Rechtsherz-Katheter (1929 Selbstversuch durch Werner Forßmann, *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 1956*), die zunehmende Sicherheit in der Anwendung der Tracheotomie im Rahmen der Diphtherie und Poliomyelitis-Behandlung und die Verfügbarkeit von Anästhetika und neuromuskulärer Blockade zu nennen. Nicht zuletzt die zunehmend spezialisierte Ausbildung von Narkoseärzten und Chirurgen (u.a. im Militär) ermöglichten den Aufbau der ersten „Intensivstationen“, wie z.B. 1952 in Kopenhagen durch den Anästhesisten Björn Ibsen (1915-2007) [77]. Nach ersten Ansätzen zur Peritonealdialyse Anfang des 19. Jahrhunderts gelang Peter Kramer 1977 in Göttingen der erste klinische Einsatz einer kontinuierlichen Dialyse durch arteriovenöse Hämofiltration [78]. Weitere bahnbrechende Entwicklungen beinhalten die Verfügbarkeit von mechanischen Volumen-kontrollierten Ventilatoren, die Verbesserung des Monitorings verschiedener Parameter, wie des Zentralvenösen Drucks, der Pulsoxymetrie sowie dem verbesserten Einsatz von neuen apparativen (EKG, Bronchoskopie, Echokardiografie) und laborchemischen Verfahren [79]. Die Messung des intracraniellen Drucks sowie das zunehmende Verständnis für das Verhältnis zwischen intracraniellem Druck, Oxygenierung, Gewebesauerstoffpartialdruck, Hypo- oder Hyperkapnie, cerebralem Blutfluss und Autoregulationsmechanismen des Gehirns, ermöglichten nun eine differenzierte Neuro-Intensivmedizin [80, 81].

1.5. Veränderungen der Gesellschaftsstruktur und Veränderungen der Anforderungen an die Neurochirurgie

Seit 1980 fallen die altersabhängigen Todesraten der westlichen Gesellschaften im Mittel um 1.4 % pro Jahr. Die westlichen Gesellschaften haben somit einen Anstieg der allgemeinen Lebenserwartung (USA.: 77.9 Jahre) und ein durch Geburtenrückgänge insgesamt steigendes Alter der Bevölkerungen gemein [82, 83]. In Deutschland wird laut dem statistischen Bundesamt mit einem Anstieg der Bevölkerungsgruppe ab 65 Jahre um mehr als 30 % zwischen 2008 und 2030 gerechnet [84]. Die Prävalenz der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfälle wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertension und Übergewicht sind in den letzten 10 Jahren angestiegen [85]. Ebenso steigt mit erhöhtem Alter das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [86]. Es wird daher einerseits von einer insgesamt steigenden Anzahl von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ausgegangen, andererseits haben die Maßnahmen zur Risikofaktorkontrolle (medikamentöse Blutdrucksenkung, medikamentöse Diabeteseinstellung, medikamentöse Lipidsenkung) zu einer verringerten relativen Schlaganfallsrate bzw. reduzierten Fatalität der ischämischen Ereignisse geführt. Für Patienten in neurochirurgischer Behandlung wurde am Beispiel der aSAB und der ICB vielfältig gezeigt, dass ein erhöhtes Alter ein primärer Risikofaktor für eine erhöhte In-Hospital- und Gesamt-Mortalität sowie eine erhöhte Pflegebedürftigkeit nach dem Krankenhausaufenthalt ist [85, 87].

1.6. Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Aspekte der Diagnostik und Therapie cerebrovaskulärer Erkrankungen bezüglich ihrer Gültigkeit und Anwendbarkeit in der heutigen Zeit unter Berücksichtigung der Fortentwicklung technischer Möglichkeiten und der Veränderung der Gesellschaftsstruktur überprüft und Ansätze zur Aktualisierung bestehender Grundsätze identifiziert werden.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Diagnostik cerebrovaskulärer Erkrankungen: Chancen und Herausforderungen aktueller technischer Entwicklungen

2.1.1 Diagnostik cerebrovaskulärer Pathologien mit der Ultrahochfeld-MRT

Die Moyamoya-Erkrankung präsentiert sich im Regelfall mit beidseitigen Stenosen der terminalen ACI. Die Patienten entwickeln pathognomonische Kollateralkreisläufe. Diese können Ursache für hämorrhagische oder ischämische Läsionen sein. Eine frühe Feststellung der Erkrankung und Einleitung einer spezifischen Therapie, wie der Re-Vaskularisierungs-Operation, verbessert die Langzeitprognose [88-90]. Die MRT-Diagnostik hat gegenüber dem bisherigen Goldstandard der digitalen Subtraktionsangiografie den Vorteil einer reduzierten Strahlenbelastung sowie der gleichzeitigen Information über stattgehabte ischämische Läsionen. Mit der Entwicklung höherer MRT-Feldstärken (Ultrahochfeld: 7 T) könnte nun auch die diagnostische Erfassung des nebelartigen Netzes der sehr kleiner Kollateralgefäße gelingen. Im Rahmen einer vergleichenden Untersuchung von 6 Patienten mit einer Moyamoya-Erkrankung wurden die digitale Subtraktionsangiografie, die 3 T TOF-MRA, die 7 T TOF-MRA und die 7 T MPRAGE verglichen. In allen 6 Patienten konnte die 3 T TOF-MRA, die 7 T TOF-MRA und die 7 T MPRAGE den Circulus arteriosus cerebri (Willisii) darstellen. Die Gefäß-Stenosen und –Verschlüsse wurden ebenfalls anhand der genannten MR-Modalitäten vergleichbar mit den DSA-Ergebnissen dargestellt. Die 7 T TOF-MRA konnte aufgrund der langen Scan-Zeit nur die basalen Anteile des Circulus Willisii darstellen und zeigte in 3 von 6 Patienten Bewegungsartefakte. Die Unterscheidung, ob ein verändertes Gefäß nicht mehr durchgängig, diskontinuierlich oder stenotisch ist, gelang mit den 7 T Modalitäten (TOF-MRA und MPRAGE) besser als mit der 3 T TOF-MRA. Alle MR-Modalitäten konnten die Äste der A. temporalis superficialis, die für die Re-Vaskularisierungs-Operationen mittels extra-intracraniellem Bypass häufig als Spendergefäße verwendet werden, verlässlich identifizieren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der Erhöhung der MRT-Feldstärke auf 7 T eine bessere Differenzierung der Gefäßpathologie möglich ist als mit 3 T. Die verlängerten Scan-Zeiten bei der 7 T MRA-TOF führten jedoch zu einer reduzierten diagnostischen Verwendbarkeit. Die 7 T MPRAGE hingegen ließ eine zuverlässige und mit der DSA vergleichbare diagnostische Vorhersage zu. Um eine verbesserte und breitere klinische Anwendung der 7 T MRT Diagnostik bei der Moyamoya-Erkrankung zu gewährleisten, sind Untersuchungen bezüglich der Sicherheit des 7 T MRTs bei Patienten mit Metallimplantaten notwendig.

Moyamoya Vessel Pathology Imaged by Ultra-High-Field Magnetic Resonance Imaging at 7.0 T. **Dengler NF**, Madai VI, Wuerfel J, von Samson-Himmelstjerna FC, Dusek P, Niendorf T, Sobesky J, Vajkoczy P. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Jun;25(6):1544-51.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.041>

2.1.2. Re-Evaluation bestehender CT Klassifikationen der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Im Gegensatz zur Ultrahochfeld-MRT sind Metallimplantate bei der CT-Diagnostik keine Kontraindikation. Der kanadische Neurologe Charles Miller Fisher hat 1980 früh nach Einführung der klinischen Nutzung der CT die erste CT-Klassifikation für die aSAB vorgeschlagen. Die originale Fisher-Klassifikation orientiert sich an der Dicke des subarachnoidalen Blutclots sowie am Vorhandensein von intraventrikulärer (IVB) und intracranieller Blutung (ICB). Sie wurde initial in einer kleinen Patientenserie verwendet, um eine Assoziation zwischen Blutverteilungsmuster, Blutmenge und angiografischem Vasospasmus vorher zu sagen [91]. Groß angelegte Studien konnten diese Assoziation jedoch nicht reproduzieren [92]. Eine neue, 2012 am „Barrow Neurological Institute“ (BNI) eingeführte Klassifikation beurteilt die Dicke des subarachnoidalen Bluts semi-quantitativ. Es konnte gezeigt werden, dass die BNI-Klassifikation den symptomatischen und angiografischen Vasospasmus verlässlich voraussagt [93]. Ob eine diagnostische Vorhersagekraft bezüglich relevanterer Outcome-Parameter, wie der Entstehung von neuen Infarkten oder dem funktionellen Patienten-Outcome besteht, war die Frage, der unsere Arbeit nachging. Retrospektiv wurden radiologische Charakteristika, der Fisher Score, der BNI Score, die Präsenz vasospastischer Infarkte im CT und das Patienten-Outcome anhand der modified Rankin Skala (mRS) in 260 Patienten ausgewertet. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Faktoren IVB und ICB gelegt, die in der BNI-Klassifikation nicht enthalten sind. Es konnte gezeigt werden, dass ein hoher BNI-Wert, das Vorliegen einer ICB und das Vorliegen einer IVB sowohl mit der Präsenz eines neuen Infarktes, als auch mit einem schlechten Patienten-Outcome ($mRS \geq 2$) assoziiert sind. Im Rahmen einer multivariaten Analyse wurden das Vorliegen einer ICB, ein hoher BNI-Wert und ein hoher Wert der klinischen Hunt und Hess Skala als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Infarkten identifiziert. Für einen schlechten Patienten-Outcome prädizieren ein hohes Patientenalter und ein hoher Wert auf der Hunt und Hess Skala. Die ursprüngliche Fisher-Klassifikation wurde nicht als relevanter Prädiktor identifiziert. Zusammenfassend bestätigen unsere Daten die des BNI bezüglich der Vorhersagekraft des Vasospasmus nach aSAB und lassen die Vorhersage von neuen Infarkten und einem schlechten Patienten-Outcome anhand des BNI Scores zu. Als zusätzlicher unabhängiger Faktor wurde die ICB identifiziert. Die etablierten klinischen Klassifizierungen waren jedoch den rein radiografischen Klassifizierungen überlegen.

The Barrow Neurological Institute Scale Revisited: Predictive Capabilities for Cerebral Infarction and Clinical Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Dengler NF**, Diesing D, Sarrafzadeh A, Wolf S, Vajkoczy P. Neurosurgery. 2017 Feb 14. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw141>

2.2. Re-Evaluation bestehender Paradigmen in der Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen

2.2.1. Intensivmedizinische Behandlung der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung: Vasospasmus-Prophylaxe

Neben dem klinischen und radiologischen Schweregrad der aSAB haben weitere Faktoren Einfluss auf das Auftreten von verzögerten Infarkten und das Patienten-Outcome. Ein schlechtes funktionelles Patienten-Outcome nach aSAB wird mit ca. 70 % beziffert [94, 95]. Ein verzögerter Infarkt (delayed cerebral ischemia – DCI) tritt in ca. 30 – 60 % der Patienten auf und ist der wichtigste Faktor für die Morbidität und Mortalität der Patienten [96, 97]. Es konnte gezeigt werden, dass eine klinische Verschlechterung im Zusammenhang mit DCI auch ohne einen angiografischen Vasospasmus auftreten kann. Dies unterstreicht eine multifaktorielle Genese des DCI. Medikamente, die einen angiografischen Vasospasmus verhindern, haben daher nicht unbedingt einen positiven Outcome-Effekt. Allein für den Calcium-Kanalblocker Nimodipin wurde eine positive Wirkung auf den Patienten-Outcome belegt, obwohl der genaue Wirkmechanismus unabhängig von der bekannten Wirkung auf die Gefäßmuskulatur nicht vollständig geklärt ist [98, 99]. Eine akute Wirkung des Nimodipin beinhaltet jedoch einen für die Prophylaxe von intracerebralen Infarkten kontraproduktiven, Blutdruck senkenden Effekt [100]. Nach den aktuellen Leitlinien soll das prophylaktisch gegebene Nimodipin daher bei einem ausgeprägten Blutdruck senkenden Effekt reduziert oder bei Persistenz sogar abgesetzt werden [101, 102]. Ob das in der intensivmedizinischen Praxis für die Patienten relevant ist, sollte im Rahmen unserer Studie geklärt werden. In 270 Patienten mit aSAB wurden die applizierten Nimodipin-Dosierungen, das Auftreten von verzögerten Infarkten und das Patienten-Outcome ausgewertet. 43.6 % der Patienten mit aSAB haben die empfohlene Dosierung von 6 x 60 mg per os während der Vasospasmus-gefährdeten Phase (14 Tage nach der Blutung) erhalten. Bei 28.6 % der Patienten musste die Dosierung aufgrund eines ausgeprägten, Blutdruck senkenden Effekts oder Hochdosis-Katecholamin-pflichtiger Kreislaufinstabilität halbiert werden. Bei 27.7 % der Patienten musste Nimodipin aus denselben Gründen abgesetzt werden. Die Reduktion von Nimodipin war häufiger bei schwer betroffenen Patienten. Im Rahmen einer multivariaten Analyse wurden eine reduzierte Nimodipin-Dosierung innerhalb der ersten 14 Tage nach der Blutung zusammen mit einem hohen Patientenalter und einem hohem Hunt und Hess Grad als unabhängige Prädiktoren für einen schlechten Patienten-Outcome identifiziert.

Nimodipine Dose Reductions in the Treatment of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Sandow N**, Diesing D, Sarrafzadeh A, Vajkoczy P, Wolf S. Neurocrit Care. 2016 Aug;25(1):29-39.

<https://doi.org/10.1007/s12028-015-0230-x>

Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, **Sandow N**, Major S, Winkler M, Dahlem YA, Manville J, Diepers M, Muench E, Kasuya H, Schmiedek P, Vajkoczy P; COSBID study group. J Cereb Blood Flow Metab. 2012 Feb;32(2):203-12.

<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.169>

2.2.2. Vorhersagekraft eines neuen Scores für den Shunt-pflichtigen Hydrocephalus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Ein weiterer Faktor mit möglichem Einfluss auf den Patienten-Outcome nach aSAB ist das Auftreten eines Shunt-pflichtigen Hydrocephalus. Die Inzidenz variiert in den vorhandenen Untersuchungen zwischen 6.5 – 67 %. Verschiedene Risiko-Faktoren für das Auftreten des Shunt-pflichtigen Hydrocephalus nach aSAB wurden identifiziert [103-105]. Jabbarli und Kollegen haben für das Auftreten eines akuten Hydrocephalus folgende unabhängige Prädiktoren ausgemacht: einen Hunt und Hess Grad ≥ 4 , das Vorhandensein einer IVB, die Lokalisation des Aneurysmas im hinteren Stromgebiet und das Auftreten eines frühen Infarktes. Anhand dieser Faktoren wurde ein Score zur Vorhersage eines Shunt-pflichtigen Hydrocephalus eingeführt: „Chronic Hydrocephalus Ensuing from SAH Score“ (CHESS Score) [106]. Da es sich hier um eine Untersuchung an einer monozentrischen Patientenkohorte handelt, haben wir uns die Frage gestellt, ob die gute Vorhersagekraft des CHESS Scores in einer externen Kohorte reproduziert werden kann. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob der mit fünf Parametern zu kalkulierende Score vereinfacht werden kann, um eine breitflächige Anwendung in der klinischen Routine zu gewährleisten. Die genannten CHESS Parameter sowie der o.g. BNI Score wurden an 314 Patienten in Bezug auf das Auftreten eines Shunt-pflichtigen Hydrocephalus bestimmt. In der univariaten Analyse wurden das Vorliegen einer IVB, Auftreten eines akuten Hydrocephalus, Hunt und Hess Grad, BNI Grad, Fisher Grad und hohes Patientenalter als Risikofaktoren identifiziert. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Jabbarli und Kollegen waren Lokalisation des Aneurysmas im hinteren Stromgebiet und das Auftreten eines frühen Infarktes keine relevanten Risikofaktoren in unserer Patienten-Gruppe. Die multivariate Analyse hat BNI Grad ≥ 3 , Hunt und Hess Grad ≥ 4 und das Auftreten des akuten Hydrocephalus als unabhängige Faktoren identifiziert. Darauf basierend haben wir einen neuen, vereinfachten Score – den SDASH (Shunt Dependency after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Score) kalkuliert. Dieser zeigte bei Einbeziehung von nur 3 Parametern eine gleiche prognostische Vorhersagekraft wie der komplexere CHESS Score. Ob hierdurch das Behandlungsergebnis der Patienten verbessert werden kann, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht klären. Eine prospektive Score-Evaluation fehlt bislang.

A novel score to predict shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Diesing D, Wolf S, Sommerfeld J, Sarrafzadeh A, Vajkoczy P, and **Dengler NF**. *J Neurosurg* 2017, [Epub ahead of print].

<https://doi.org/10.3171/2016.12.JNS162400>

2.2.3. Chirurgische Behandlung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit: extra-intracranieller Bypass im älteren Patienten

Patienten mit schwerer funktioneller hämodynamischer Insuffizienz aufgrund einer okklusiven intracraniellen Gefäßkrankung profitieren von Re-Vaskularisierungs-Operationen. Der extra-intracranielle Bypass kompensiert für die hämodynamische Einschränkung und verhindert somit das Auftreten neuer ischämischer Ereignisse [22, 23, 107]. Die Effizienz der extra-intracraniellen Bypass-Anlage hängt maßgeblich von der perioperativen Schlaganfallsrate ab, die in der Literatur unterschiedlich beziffert wird [20, 108, 109]. Im Zuge der demografischen Entwicklung unserer westlichen Gesellschaften stehen wir immer älter werdenden Patienten gegenüber [110]. Einerseits ist das Risiko eines Schlaganfalls im älteren Patienten erhöht, andererseits steigt jedoch auch das generelle perioperative Risiko. Jenseits dessen, was theoretisch medizinisch mittlerweile möglich ist, haben wir uns daher gefragt, wie sicher und sinnvoll eine extra-intracranielle Bypass-Anlage im Schlaganfall gefährdeten, älteren Patienten ist. Wir haben in unserer Studie 50 Patienten (16 Patienten \geq 70 Jahre; 34 Patienten $<$ 70 Jahre) in Bezug auf ihre Bypass-Funktion und perioperative Morbidität und Mortalität untersucht. Die perioperative Morbidität in beiden Gruppen war vergleichbar (18.8 vs. 14.7 %, $p=0.699$), ebenso die initiale Bypass-Funktion (93.8 vs. 97.1 %, $p=0.542$). Sekundär zeigten in der Gruppe der jüngeren Patienten 3.7 % einen sekundären Bypass-Verschluss im Rahmen des Follow-ups. Interessanterweise fielen diese Patienten auch durch neue neurologische Defizite und ischämische Ereignisse auf. Patienten mit patentem Bypass zeigten kein neues Defizit. In der Gruppe der über 70-jährigen Patienten verkomplizierte sich der perioperative Verlauf einer 84-jährigen Patientin durch eine Endokarditis, an der sie im intensivstationären Verlauf dann verstarb. Zusammenfassend lässt sich anhand unserer Untersuchung sagen, dass eine sehr sorgfältige Patientenauswahl, ein strikt schematisierter perioperativer Diagnostik- und Behandlungsablauf und ein hoch spezialisiertes interdisziplinäres Team zu einem vergleichbaren Behandlungsergebnis in alten und jüngeren Patienten führen.

Extra-intracranial standard bypass in the elderly: perioperative risk, bypass patency and outcome.

Sadow N, von Weitzel-Mudersbach P, Rosenbaum S, König S, Buchert R, Mehl SR, Garbe A, Vajkoczy P. Cerebrovasc Dis. 2013;36(3):228-35.

<https://doi.org/10.1159/000354159>

2.2.4. Dekompressive Hemikraniektomie beim malignen Schlaganfall: bietet die Extension der Kraniotomie einen Vorteil?

Im Gegensatz zur extra-intracraniellen Bypass-Anlage, die zur Prophylaxe einer ischämischen Läsion dient, wird nach Manifestation eines malignen Schlaganfalls (subtotaler oder kompletter Territorialinfarkt der A. cerebri media und ggf. weiterer Stromgebiete) eine dekompressive Hemikraniektomie durch den Neurochirurgen durchgeführt. Randomisierte kontrollierte Studien konnten zeigen, dass durch die Dekompression der infarzierten Hemisphäre die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten deutlich reduziert werden konnte [29, 31, 111]. Trotzdem besteht weiterhin eine In-Hospital-Mortalitätsrate von 22 – 33 % [30, 32]. Unter der Vorstellung, dass das durch die Hemikraniektomie geschaffene Zusatzvolumen für die geschwollene Hemisphäre maßgeblichen Einfluss auf den Sekundärschaden bzw. das Ausmaß der Herniation hat, sollte nun untersucht werden, inwieweit das Ausmaß der Kraniektomie die In-Hospital-Mortalitätsrate und das Patienten-Outcome beeinflusst. Die Durchführung einer erweiterten Hemikraniektomie (n=40) wurde mit der Durchführung einer Standard-Hemikraniektomie (n=57) verglichen. Das Volumen des entfernten Knochens unterschied sich mit 131.8 ± 32.9 vs. 95.5 ± 24.8 ml ($p < 0.001$). Die perioperative Komplikationsrate in Form von Wund- oder ZNS-Infektionen, der Blutverlust und die Beatmungsdauer waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die allgemeine In-Hospital-Mortalität unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (12.5 vs. 17.5 %, $p = 0.580$). Die durch Herniation verursachte Mortalität war jedoch in der Standard-Hemikraniektomie-Gruppe signifikant größer (0 vs. 10.5 %, $p = 0.04$). Die Ergebnisse zeigen, dass eine erweiterte Hemikraniektomie trotz höherer Invasivität mit vergleichbarer Sicherheit durchführbar ist und sich ein reduzierender Effekt auf die durch Herniation verursachte In-Hospital-Mortalitätsrate zeigt.

Large Size Hemicraniectomy Reduces Early Herniation in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction. Neugebauer H, Fiss I, Pinczolits A, Hecht N, Witsch J, **Dengler NF**, Vajkoczy P, Jüttler E, Woitzik J. Cerebrovasc Dis. 2016;41(5-6):283-90.

<https://doi.org/10.1159/000443935>

3. Diskussion

Für das 7 T MRT bei der Moyamoya-Erkrankung wurde gezeigt, dass eine gleichwertige diagnostische Vorhersagbarkeit der Gefäßpathologie wie mit dem Goldstandard DSA möglich ist. Bereits veröffentlichte Untersuchungen zum ischämischen Schlaganfall und zu Vergleichen zwischen 1.5 T und 3 T MRT bei der Moyamoya-Erkrankung bestätigen eine mit steigender Feldstärke ansteigende Genauigkeit der Feststellung von Gefäßpathologien [112-115]. Die 7 T TOF-MRA hat theoretisch eine mit der DSA vergleichbare isotropische Auflösung von 0.4 mm. Im angewendeten Protokoll zeigte sich jedoch die Abdeckung des Neurocraniums inkomplett aufgrund langer Scanzeiten. Weiterhin kam es im Rahmen der 7 T TOF-MRA gehäuft zu Bewegungsartefakten. Eine Alternative stellte die MPRAGE dar, mit Abdeckung des gesamten Neurocraniums und einer isotropischen Auflösung von 0.7 mm. Bezüglich der klinischen Anwendbarkeit ist die 7 T MRT Modalität aktuell noch limitiert. Einerseits verfügen nur wenige Einrichtungen über einen Scanner, andererseits bestehen aktuell noch ausgedehnte Kontraindikationen besonders in Bezug auf Metallimplantate. Hier sind Sicherheitsuntersuchungen und Zertifizierungen von neurochirurgisch verwendeten Metallimplantaten (z.B. CranioFix®, Biomet-Platten) notwendig.

Für Einrichtungen, die nicht über ein MRT verfügen, stellt das CT weiterhin eine wichtige diagnostische Säule bei der Evaluation cerebrovaskulärer Erkrankungen dar. Seit 1992 wurde die Zeilenanzahl der klinisch verwendeten CTs stetig erhöht. Die Mehrzeilensysteme bieten eine reduzierte Scanzeit, Verringerung der Schichtdicke und Erhöhung der Scanlänge. Für die anhand der Einzeilen-CTs entwickelten radiografischen Klassifikationen war daher eine Re-Evaluation mit modernen Scannern nötig. Unsere Daten bestätigen einerseits die diagnostische Vorhersagekraft von modernen CT-Klassifikationen, wie z.B. der BNI-Skala bezüglich eines Vasospasmus nach aSAB und zeigen andererseits deren zusätzliche Aussagekraft in Bezug auf den Patienten-Outcome. Weiterhin hat unsere Studie betätigt, dass die ursprüngliche Fisher Einteilung von 1980 keine diagnostische Vorhersage bezüglich relevanter Outcome-Parameter zulässt. Trotzdem sind Parameter wie das Vorliegen einer IVB und/ oder einer ICB, die im Rahmen der originalen Fisher Einteilung repräsentiert sind, relevant für die Prognose der Patienten. Die IVB wurde auch in anderen Studien als relevanter Faktor für das Auftreten eines Vasospasmus, eines verzögerten Infarktes oder eines reduzierten Patienten-Outcomes identifiziert [116, 117]. Das Vorliegen einer ICB im Rahmen der aSAB wurde in anderen Studien als raumfordernde Läsion, zusätzlichem Hirnschaden und Schwellung ebenfalls als unmittelbar Outcome relevant eingestuft [118]. Klinische Graduierungssysteme wie die World Federations of Neurosurgical Societies (WFNS) Skala oder die Hunt and Hess Skala bilden die Outcome-Relevanz dieser zusätzlichen radiografischen Faktoren möglicherweise umfassender ab. Die gute Vorhersagekraft der klinischen Klassifizierungssysteme konnte anhand unserer Daten bestätigt werden.

Die Vielzahl an verfügbaren Scores und Klassifizierungen reduziert deren Anwendbarkeit in der klinischen Praxis. Komplexe Score-Systeme haben sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. Die Entwicklung eines einfachen Scores zur Vorhersage des Shunt-pflichtigen Hydrocephalus war daher nötig, ohne auf eine gute diagnostische Vorhersagekraft zu verzichten. Der SDASH Score ist bislang der einfachste existierende Score zur Vorhersage des Shunt-pflichtigen Hydrocephalus. Andere Score-Systeme wie der CHES Score, der FRI Score und der Dogai-Score berücksichtigen eine höhere Anzahl an Parametern und sind komplex zu kalkulieren [104, 106, 119]. Die Unterschiede unserer univariaten Analyse zu den CHES-Ergebnissen von Jabbarli und Kollegen lassen sich durch das monozentrische retrospektive Studiendesign erklären. Eine prospektive, multizentrische Evaluation des SDASH Scores wäre wünschenswert, um seine Generalisierbarkeit zu überprüfen.

Der positive Effekt der Nimodipin-Gabe bei aSAB ist in der Literatur unbestritten. Andere Calcium-Kanalantagonisten haben sich aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums klinisch nicht durchgesetzt. Unsere Ergebnisse haben jedoch gezeigt, dass auch für die Anwendbarkeit des Nimodipins im klinischen Alltag aufgrund des blutdrucksenkenden Effekts relevante Einschränkungen bestehen. Obwohl unsere Studie den Zusammenhang der Nimodipin-Gabe mit einem guten Patienten-Outcome reproduzierte, zeigte sich, dass in über 50 % aller Patienten mit aSAB die Maximaldosis während der avisierten ersten 14 Tage Behandlungsdauer nicht gegeben werden konnte. Eine rationale Balance zwischen einem ausreichenden oder bei manifestem Vasospasmus sogar therapeutisch erhöhten Blutdruck und dem blutdrucksenkenden Effekt des Nimodipins ist im klinischen Alltag nötig. Die Leitlinien empfehlen einen MAP über 90 mmHg und bei Vorliegen eines neurologischen Defizits oder eines verzögerten Infarktes die „induzierte Hypertension“ [101, 102]. Unsere Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass Nimodipin nach Möglichkeit weitergegeben werden sollte und dass der blutdrucksenkende Effekt z.B. mit einer milden Eskalation von Katecholaminen kompensiert werden kann. Eine genaue Festlegung von Schwellenwerten lässt das retrospektive Studiendesign jedoch nicht zu.

Der demografische Wandel unserer westlichen Gesellschaft bewirkt und fordert eine Re-Evaluation unseres Patientenbildes in Bezug auf das Alter. Der Anteil an Patienten über 70 Jahren, die ein unabhängiges, selbst bestimmtes Leben führen, steigt [120]. Dies impliziert auch die Ausweitung des therapeutischen Angebots. Unsere Daten bezüglich der extra-intracraniellen Bypass-Anlage haben gezeigt, dass das Behandlungsergebnis in Patienten mit über 70 Jahren gegenüber den jüngeren Patienten gleichwertig ist. Exemplarisch wurde jedoch auch gezeigt, dass eine verhältnismäßig kleine, eingriffunspezifische perioperative Infektion im sehr alten Patienten fatale Folgen haben kann. Einige Untersuchungen zur individuellen Risiko-Einschätzung von Patienten ≥ 70 Jahren haben nicht das tatsächliche „chronologische“, sondern das „empfundene“ Alter herangezogen. Das „empfundene“ Alter (perceived age) wird von Christensen und Kollegen als robuster Biomarker für das Altern angesehen. Es korreliert negativ

mit Sonnenexposition, Rauchen, und niedrigem Body Mass Index (BMI) sowie positiv mit hohem sozialem Status, niedrigem Depressionsscore und verheiratetem Beziehungsstatus [121]. Daher wird eine individuelle Einschätzung des Alters auch in Bezug auf die Gesundheit, gesundheitsfördernde Maßnahmen und die Behandlung älterer Patienten im klinischen Alltag empfohlen.

Für das Ausmaß der dekompressiven Hemikraniektomie bei malignem Schlaganfall konnte gezeigt werden, dass eine größere Kraniektomie nicht mit einer höheren sekundären Komplikationsrate einhergeht. Das Ausmaß der Schwellung und die transtentorielle Herniation sind in der Gruppe der Patienten mit erweiterter Kraniektomie signifikant reduziert. In der untersuchten Kohorte zeigte sich zwischen den beiden untersuchten Kraniektomie-Gruppen kein Unterschied in Bezug auf den Patienten-Outcome. Andere Studien haben gezeigt, dass kleine Kraniektomien ein hohes Risiko für Scherkräfte, Herniation und venöse Kongestion haben [122]. Eine größere Kraniektomie könnte daher auch den cerebralen Blutfluss, den Gewebesauerstoffpartialdruck und die Perfusion leptomeningealer Kollateralen verbessern und so die sekundäre Gewebeschädigung reduzieren [123, 124]. Ob die erweiterte Kraniektomie das herniations- und schwellungsbedingte schlechte Outcome reduzieren kann, sollte mit einer größeren Effektstärke im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht werden.

Die stetig fortschreitende technische Entwicklung, z.B. des Ultrahochfeld-MRTs und des 32-Zeilen-CTs, machen eine genauere Abbildbarkeit der Ausprägung cerebrovaskulärer Erkrankungen möglich. Zusätzlich ergeben sich daraus genauere Möglichkeiten, den Verlauf cerebrovaskulärer Erkrankungen, z.B. im Rahmen von Scores, vorherzusagen. Die genauere Abbildbarkeit und Vorhersage lässt eine individuellere Einschätzung der Patienten und die Planung sowie Überprüfung ihrer neurochirurgischen Therapie zu. Die Veränderung der Demografie in den westlichen Gesellschaften fordert eine individuelle Anpassung der Therapiemöglichkeiten für ältere und sehr alte Patienten.

4. Zusammenfassung

Hintergrund: Die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten cerebrovaskulärer Erkrankungen unterliegen einem stetigen Fortschritt. Unsere westlichen Gesellschaften befinden sich in einem ausgeprägten demografischen Wandel mit Einfluss auf das Vorkommen und die Ausprägung cerebrovaskulärer Erkrankungen. Am Beispiel der CT Diagnostik, des Ultrahochfeld MRTs sowie chirurgischen und intensivmedizinischen Behandlungsstandards sollen gängige diagnostische und therapeutische Paradigmen in diesem Kontext überprüft werden.

Methodik: An der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden die Behandlungsdaten und diagnostischen Charakteristika von Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen retrospektiv (aneurysmatische Subarachnoidalblutung, ischämischer Schlaganfall) und prospektiv (Moyamoya-Erkrankung) untersucht. Die lokale Ethikkommission hat den Untersuchungsvorhaben jeweils zugestimmt (EA1/156/14, EA1/291/14, 7UP World Health Organization register No. DRKS00003193).

Ergebnisse: Die 7 T MRA Diagnostik bei der Moyamoya-Erkrankung zeigt zwar eine mit der DSA vergleichbare Auflösung, die praktische Umsetzbarkeit durch lange Scanzeiten und eine erhöhte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte ist jedoch limitiert. Die 7 T MPRAGE ist eine gute Alternative in Bezug auf Durchführbarkeit und Genauigkeit der Gefäßdarstellung. Die CT-Diagnostik bei aSAB lässt anhand der neuen BNI-Skala nicht nur eine Vorhersage des Auftretens eines angiografischen Vasospasmus, sondern auch die Vorhersage des Auftretens von neuen Infarkten und limitiertem Outcome zu. Elemente des BNI-Scores zusammen mit dem Auftreten eines akuten Hydrozephalus und einem schlechten Hunt und Hess Grades (≥ 4) erlauben im Rahmen der SDASH-Score-Kalkulation eine Vorhersage des chronischen Shunt-pflichtigen Hydrozephalus nach aSAB. Das Auftreten eines angiografischen Vasospasmus und ein reduziertes Patienten-Outcome bei aSAB korreliert mit niedrigen Dosierungen der Nimodipin-Prophylaxe. Nimodipin musste aufgrund des blutdrucksenkenden Effektes in vielen Fällen auf die Hälfte reduziert (28.6 %) oder gestoppt (27.7 %) werden. Die Überprüfung der neurochirurgischen Behandlungsstrategien beim ischämischen Schlaganfall ergab die vergleichbar sichere Durchführung einer extra-intracraniellen Bypass-Anlage für Patienten über vs. unter 70 Jahren. Eine erweiterte Dekompression beim malignen Schlaganfall zeigte in der untersuchten retrospektiven Kohorte keine Verbesserung des allgemeinen Patienten-Outcomes jedoch ein geringeres Ausmaß der Schwellung und der transtentoriellen Herniation.

Schlussfolgerung: Die stetig fortschreitende technische Entwicklung macht eine genauere Abbildbarkeit der Ausprägung cerebrovaskulärer Erkrankungen möglich. Zusätzlich ergeben sich daraus genauere Möglichkeiten, den Verlauf cerebrovaskulärer Erkrankungen vorherzusagen. Die genauere Abbildbarkeit und Vorhersage lässt eine individuellere Einschätzung der Patienten und die Planung sowie Überprüfung ihrer neurochirurgischen Therapie zu. Die Veränderung der Demografie in den westlichen Gesellschaften fordert eine individuelle Anpassung der Therapiemöglichkeiten für ältere und sehr alte Patienten.

Abstract

Background: Advances in diagnostics and treatment of cerebrovascular diseases underlie constant changes. Demographic alterations in Western societies involve modifications of incidence and fatality of cerebrovascular diseases. We aimed to test and reevaluate current diagnostic paradigms and surgical concepts in that context.

Methods: Data of clinical course and diagnostic modalities of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, ischemic infarction and Moyamoya vasculopathy treated at Charité Universitätsmedizin Berlin were analyzed. Data collection was approved by the local ethics committee (EA1/156/14, EA1/291/14, 7UP World Health Organization register No. DRKS00003193).

Results: Spatial resolution of 7 T MRA and digital subtraction angiography were comparable but practical limitations included long scanning times and motion artefacts. 7 T MPRAGE proved to be a valid alternative displaying cerebral vessel pathology in Moyamoya vasculopathy. Quantification of subarachnoid blood on CT using the BNI scale in aneurysmal hemorrhage not only predicted angiographic vasospasm but also new cerebral infarction and unfavorable patient outcome. Calculation of the SDASH score including the factors thickness of subarachnoidal blood, presence of acute hydrocephalus, and poor clinical grade (Hunt and Hess ≥ 4) helped to predict shunt dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Occurrence of angiographic vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage was associated with reduction of nimodipine dosages. Due to a significant reduction of blood pressure, nimodipine was reduced by 50 % in 28.6 % and stopped in 27.7 % of patients with aSAH. Evaluation of surgical strategies in patients with ischemic infarction revealed comparable results in patient below and above 70 years of age. The extension of decompressive hemicraniectomy in malignant hemispheric infarction did not result in a better overall patient outcome in our series, but transtentorial herniation and hemispheric swelling was significantly reduced in patients with extended craniectomies.

Conclusion: Technical advances allow a more distinct visualization and therefore prediction of cerebrovascular diseases and their clinical course. This may lead to a more individual patient assessment and planning of therapy. Moreover, individual treatment concepts in our ageing western societies for elderly patients are necessary.

5. Literaturangaben

1. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study*. Lancet, 1997. **349**(9063): p. 1436-42.
2. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet, 2006. **367**(9524): p. 1747-57.
3. Thrift, A.G., et al., *Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS)*. Stroke, 2001. **32**(8): p. 1732-8.
4. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
5. Davis, S.M. and G.A. Donnan, *Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack*. N Engl J Med, 2012. **366**(20): p. 1914-22.
6. Donnan, G.A., et al., *Stroke*. Lancet, 2008. **371**(9624): p. 1612-23.
7. O'Donnell, M.J., et al., *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study*. Lancet, 2010. **376**(9735): p. 112-23.
8. Amarenco, P., et al., *High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack*. N Engl J Med, 2006. **355**(6): p. 549-59.
9. Group, P.C., *Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet, 2001. **358**(9287): p. 1033-41.
10. Amarenco, P., et al., *Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial*. Stroke, 2007. **38**(12): p. 3198-204.
11. Antithrombotic Trialists, C., *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, I., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients*. N Engl J Med, 2000. **342**(3): p. 145-53.
13. Barnett, H.J. and S.J. Haines, *Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis*. N Engl J Med, 1993. **328**(4): p. 276-9.
14. Group, S.C., et al., *30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial*. Lancet, 2006. **368**(9543): p. 1239-47.
15. Brott, T.G., et al., *Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis*. N Engl J Med, 2010. **363**(1): p. 11-23.

16. International Carotid Stenting Study, i., et al., *Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2010. **375**(9719): p. 985-97.
17. Mas, J.L., et al., *Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(16): p. 1660-71.
18. Carotid Stenting Trialists, C., et al., *Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data*. *Lancet*, 2010. **376**(9746): p. 1062-73.
19. Chimowitz, M.I., et al., *Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(11): p. 993-1003.
20. Muroi, C., et al., *Extracranial-intracranial bypass in atherosclerotic cerebrovascular disease: report of a single centre experience*. *Br J Neurosurg*, 2011. **25**(3): p. 357-62.
21. Piepgras, A., et al., *STA-MCA bypass in bilateral carotid artery occlusion: clinical results and long-term effect on cerebrovascular reserve capacity*. *Neurol Res*, 1994. **16**(2): p. 104-7.
22. Tummala, R.P., R.M. Chu, and E.S. Nussbaum, *Extracranial-intracranial bypass for symptomatic occlusive cerebrovascular disease not amenable to carotid endarterectomy*. *Neurosurg Focus*, 2003. **14**(3): p. e8.
23. Garrett, M.C., et al., *The efficacy of direct extracranial-intracranial bypass in the treatment of symptomatic hemodynamic failure secondary to athero-occlusive disease: a systematic review*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009. **111**(4): p. 319-26.
24. Rodrigues, F.B., et al., *Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2016. **353**: p. i1754.
25. Yarbrough, C.K., et al., *Endovascular Thrombectomy for Anterior Circulation Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Stroke*, 2015. **46**(11): p. 3177-83.
26. Chen, C.J., et al., *Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke*. *Neurology*, 2015. **85**(22): p. 1980-90.
27. Schwab, S., et al., *Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction*. *Stroke*, 1998. **29**(9): p. 1888-93.
28. Wirtz, C.R., et al., *Hemicraniectomy with dural augmentation in medically uncontrollable hemispheric infarction*. *Neurosurg Focus*, 1997. **2**(5): p. E3; discussion 1 p following E3.
29. Hofmeijer, J., et al., *Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(4): p. 326-33.
30. Vahedi, K., et al., *Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial)*. *Stroke*, 2007. **38**(9): p. 2506-17.

31. Juttler, E., et al., *Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial*. Stroke, 2007. **38**(9): p. 2518-25.
32. Vahedi, K., et al., *Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials*. Lancet Neurol, 2007. **6**(3): p. 215-22.
33. Smith, K.R., Jr., J.S. Nelson, and J.M. Dooley, Jr., *Bilateral "hypoplasia" of the internal carotid arteries*. Neurology, 1968. **18**(12): p. 1149-56.
34. Scott, R.M. and E.R. Smith, *Moyamoya disease and moyamoya syndrome*. N Engl J Med, 2009. **360**(12): p. 1226-37.
35. Suzuki, J. and A. Takaku, *Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain*. Arch Neurol, 1969. **20**(3): p. 288-99.
36. Fukui, M., *Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan*. Clin Neurol Neurosurg, 1997. **99 Suppl 2**: p. S238-40.
37. Uchino, K., et al., *Moyamoya disease in Washington State and California*. Neurology, 2005. **65**(6): p. 956-8.
38. Hoshino, H., et al., *Epidemiological features of moyamoya disease in Japan*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012. **52**(5): p. 295-8.
39. Acker, G., et al., *Distinct clinical and radiographic characteristics of moyamoya disease amongst European Caucasians*. Eur J Neurol, 2015. **22**(6): p. 1012-7.
40. Fukui, M., et al., *Moyamoya disease*. Neuropathology, 2000. **20 Suppl**: p. S61-4.
41. Yamauchi, T., et al., *Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25*. Stroke, 2000. **31**(4): p. 930-5.
42. Kuroda, S. and K. Houkin, *Moyamoya disease: current concepts and future perspectives*. Lancet Neurol, 2008. **7**(11): p. 1056-66.
43. Houkin, K., et al., *Diagnosis of moyamoya disease with magnetic resonance angiography*. Stroke, 1994. **25**(11): p. 2159-64.
44. Hallemeier, C.L., et al., *Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon*. Stroke, 2006. **37**(6): p. 1490-6.
45. Sun, H., et al., *Perioperative Complications and Long-Term Outcomes After Bypasses in Adults with Moyamoya Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2016. **92**: p. 179-88.
46. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1365-72.

47. Greving, J.P., et al., *Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies*. Lancet Neurol, 2014. **13**(1): p. 59-66.
48. Kleinloog, R., et al., *Risk Factors for Intracranial Aneurysm Rupture: A Systematic Review*. Neurosurgery, 2017.
49. Kassell, N.F., et al., *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results*. J Neurosurg, 1990. **73**(1): p. 18-36.
50. Treggiari, M.M. and H. Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid, *Hemodynamic management of subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, 2011. **15**(2): p. 329-35.
51. de Oliveira Manoel, A.L., et al., *The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage*. Crit Care, 2016. **20**: p. 21.
52. Molyneux, A., et al., *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2002. **11**(6): p. 304-14.
53. Molyneux, A.J., et al., *Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up*. Lancet Neurol, 2009. **8**(5): p. 427-33.
54. Molyneux, A.J., et al., *The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. Lancet, 2015. **385**(9969): p. 691-7.
55. Nichols, D.A., R.D. Brown, Jr., and F.B. Meyer, *Coils or clips in subarachnoid haemorrhage?* Lancet, 2002. **360**(9342): p. 1262-3.
56. McDougall, C.G., et al., *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial*. J Neurosurg, 2012. **116**(1): p. 135-44.
57. Spetzler, R.F., et al., *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results*. J Neurosurg, 2013. **119**(1): p. 146-57.
58. Spetzler, R.F., et al., *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results*. J Neurosurg, 2015. **123**(3): p. 609-17.
59. Diesing, D., et al., *A novel score to predict shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2017: p. 1-7.
60. Wilson, C.D., et al., *Meta-analysis and systematic review of risk factors for shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2017. **126**(2): p. 586-595.
61. Woitzik, J., et al., *Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2012. **32**(2): p. 203-12.

62. Vergouwen, M.D., D. Ilodigwe, and R.L. Macdonald, *Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects*. Stroke, 2011. **42**(4): p. 924-9.
63. Nasr, D.M., et al., *Acute Brain Diseases as Triggers for Stress Cardiomyopathy: Clinical Characteristics and Outcomes*. Neurocrit Care, 2017.
64. Malik, A.N., et al., *Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. World Neurosurg, 2015. **83**(6): p. 880-5.
65. Oras, J., et al., *High-Sensitive Troponin T and N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Early Detection of Stress-Induced Cardiomyopathy in Patients with Subarachnoid Hemorrhage*. Neurocrit Care, 2015. **23**(2): p. 233-42.
66. Nieuwkamp, D.J., et al., *Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis*. Lancet Neurol, 2009. **8**(7): p. 635-42.
67. Lovelock, C.E., G.J. Rinkel, and P.M. Rothwell, *Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review*. Neurology, 2010. **74**(19): p. 1494-501.
68. Lantigua, H., et al., *Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why?* Crit Care, 2015. **19**: p. 309.
69. Gudziol, H., R. Gottschall, and E. Luther, *[The Development of First Operating Microscopes from Zeiss Jena and Oberkochen to Series Production]*. Laryngorhinootologie, 2017. **96**(1): p. 27-34.
70. Ligon, B.L., *The mystery of angiography and the "unawarded" Nobel Prize: Egas Moniz and Hans Christian Jacobaeus*. Neurosurgery, 1998. **43**(3): p. 602-11.
71. Raju, T.N., *The Nobel chronicles. 1979: Allan MacLeod Cormack (b 1924); and Sir Godfrey Newbold Hounsfield (b 1919)*. Lancet, 1999. **354**(9190): p. 1653.
72. Matthaei, D., et al., *Chemical-shift-selective magnetic-resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head*. Lancet, 1985. **1**(8425): p. 370-1.
73. Cohen-Gadol, A.A. and D.D. Spencer, *Harvey W. Cushing and cerebrovascular surgery: Part I, Aneurysms*. J Neurosurg, 2004. **101**(3): p. 547-52.
74. Peschillo, S., et al., *Historical Landmarks in the Management of Aneurysms and Arteriovenous Malformations of the Central Nervous System*. World Neurosurg, 2016. **88**: p. 661-71.
75. Kretzer, R.M., A.L. Coon, and R.J. Tamargo, *Walter E. Dandy's contributions to vascular neurosurgery*. J Neurosurg, 2010. **112**(6): p. 1182-91.
76. Nightingale, F., *Florence Nightingale. Cassandra: an essay*. 1979. Am J Public Health, 2010. **100**(9): p. 1586-7.
77. Weil, M.H. and W. Tang, *From intensive care to critical care medicine: a historical perspective*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(11): p. 1451-3.

78. Ronco, C., *Continuous renal replacement therapy: forty-year anniversary*. Int J Artif Organs, 2017: p. 0.
79. Puri, N., V. Puri, and R.P. Dellinger, *History of technology in the intensive care unit*. Crit Care Clin, 2009. **25**(1): p. 185-200, ix.
80. Czosnyka, M., C. Miller, and M. Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality, *Monitoring of cerebral autoregulation*. Neurocrit Care, 2014. **21 Suppl 2**: p. S95-102.
81. Barone, D.G. and M. Czosnyka, *Brain monitoring: do we need a hole? An update on invasive and noninvasive brain monitoring modalities*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 795762.
82. Kochanek, K.D., et al., *Deaths: final data for 2009*. Natl Vital Stat Rep, 2011. **60**(3): p. 1-116.
83. Minino, A.M., et al., *Deaths: final data for 2008*. Natl Vital Stat Rep, 2011. **59**(10): p. 1-126.
84. Länder, S.Ä.d.B.u.d., *Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung des Bundes und der Länder*. 2011. **Heft 1**.
85. Go, A.S., et al., *Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2014. **129**(3): p. 399-410.
86. Ramirez-Lassepas, M., *Stroke and the aging of the brain and the arteries*. Geriatrics, 1998. **53 Suppl 1**: p. S44-8.
87. Stein, M., et al., *Intracerebral hemorrhage in the very old: future demographic trends of an aging population*. Stroke, 2012. **43**(4): p. 1126-8.
88. Ishikawa, T., et al., *Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease*. Stroke, 1997. **28**(6): p. 1170-3.
89. Mesiwala, A.H., et al., *Long-term outcome of superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for patients with moyamoya disease in the US*. Neurosurg Focus, 2008. **24**(2): p. E15.
90. Research Committee on the P., W. Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of, and D. Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable, *Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis)*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012. **52**(5): p. 245-66.
91. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery, 1980. **6**(1): p. 1-9.
92. Kramer, A.H., et al., *A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2008. **109**(2): p. 199-207.

93. Wilson, D.A., et al., *A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale*. Neurosurgery, 2012. **71**(4): p. 869-75.
94. Linn, F.H., et al., *Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis*. Stroke, 1996. **27**(4): p. 625-9.
95. Al-Khindi, T., R.L. Macdonald, and T.A. Schweizer, *Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2010. **41**(8): p. e519-36.
96. Etminan, N., et al., *Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis*. J Cereb Blood Flow Metab, 2011. **31**(6): p. 1443-51.
97. Frontera, J.A., et al., *Acute ischaemia after subarachnoid haemorrhage, relationship with early brain injury and impact on outcome: a prospective quantitative MRI study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(1): p. 71-8.
98. Al-Tamimi, Y.Z., et al., *A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology*. World Neurosurg, 2010. **73**(6): p. 654-67.
99. Roos, Y.B., et al., *Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2001. **32**(8): p. 1860-2.
100. Choi, H.A., et al., *Acute effects of nimodipine on cerebral vasculature and brain metabolism in high grade subarachnoid hemorrhage patients*. Neurocrit Care, 2012. **16**(3): p. 363-7.
101. Steiner, T., et al., *European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage*. Cerebrovasc Dis, 2013. **35**(2): p. 93-112.
102. Connolly, E.S., Jr., 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): p. 1711-37.
103. Erixon, H.O., et al., *Predictors of shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a single-center clinical trial*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(11): p. 2059-69.
104. Chan, M., et al., *Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2009. **110**(1): p. 44-9.
105. Lai, L. and M.K. Morgan, *Predictors of in-hospital shunt-dependent hydrocephalus following rupture of cerebral aneurysms*. J Clin Neurosci, 2013. **20**(8): p. 1134-8.
106. Jabbarli, R., et al., *The CHES score: a simple tool for early prediction of shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Eur J Neurol, 2016. **23**(5): p. 912-8.

107. Schmiedek, P., et al., *Improvement of cerebrovascular reserve capacity by EC-IC arterial bypass surgery in patients with ICA occlusion and hemodynamic cerebral ischemia*. J Neurosurg, 1994. **81**(2): p. 236-44.
108. Powers, W.J., et al., *Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial*. JAMA, 2011. **306**(18): p. 1983-92.
109. Amin-Hanjani, S., et al., *Extracranial-intracranial bypass in the treatment of occlusive cerebrovascular disease and intracranial aneurysms in the United States between 1992 and 2001: a population-based study*. J Neurosurg, 2005. **103**(5): p. 794-804.
110. Xu, J., et al., *Deaths: final data for 2007*. Natl Vital Stat Rep, 2010. **58**(19): p. 1-19.
111. Geurts, M., et al., *Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction: outcomes at 3 years in the randomized HAMLET trial*. Stroke, 2013. **44**(9): p. 2506-8.
112. Madai, V.I., et al., *Ultrahigh-field MRI in human ischemic stroke--a 7 tesla study*. PLoS One, 2012. **7**(5): p. e37631.
113. Wrede, K.H., et al., *Improved cerebral time-of-flight magnetic resonance angiography at 7 Tesla--feasibility study and preliminary results using optimized venous saturation pulses*. PLoS One, 2014. **9**(9): p. e106697.
114. Fushimi, Y., et al., *Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience*. Radiology, 2006. **239**(1): p. 232-7.
115. Kang, C.K., et al., *Lenticulostriate arteries in chronic stroke patients visualised by 7 T magnetic resonance angiography*. Int J Stroke, 2010. **5**(5): p. 374-80.
116. Regula, J.U., et al., *Cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in intraventricular hemorrhage*. Neurocrit Care, 2014. **20**(3): p. 460-5.
117. Hwang, B.Y., et al., *Evaluation of intraventricular hemorrhage assessment methods for predicting outcome following intracerebral hemorrhage*. J Neurosurg, 2012. **116**(1): p. 185-92.
118. Platz, J., et al., *Increased risk of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients with additional intracerebral hematoma*. J Neurosurg, 2017. **126**(2): p. 504-510.
119. Dorai, Z., et al., *Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2003. **52**(4): p. 763-9; discussion 769-71.
120. Christensen, K., et al., *Ageing populations: the challenges ahead*. Lancet, 2009. **374**(9696): p. 1196-208.
121. Christensen, K., et al., *Perceived age as clinically useful biomarker of ageing: cohort study*. BMJ, 2009. **339**: p. b5262.
122. Wagner, S., et al., *Suboptimum hemispherectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery*. J Neurosurg, 2001. **94**(5): p. 693-6.

123. Forsting, M., et al., *Decompressive craniectomy for cerebral infarction. An experimental study in rats*. Stroke, 1995. **26**(2): p. 259-64.
124. Lazaridis, C. and M. Czosnyka, *Cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and metabolic effects of decompressive craniectomy*. Neurocrit Care, 2012. **16**(3): p. 478-84.

6. Erklärung

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.

Datum

Unterschrift

7. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Peter Vajkoczy für seine wissenschaftliche und klinische Förderung und Forderung. Ohne seine cerebrovaskuläre Expertise, seine Kritik und seine Triebkraft wäre die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Kollegen Dr. Stefan Wolf, Dr. Vince Madai, PD Dr. Johannes Woitzik und Dr. Maria T. Pedro danke ich für den angenehmen und konstruktiven wissenschaftlichen Austausch und die effektive Zusammenarbeit.

Der Nachwuchskommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin danke ich für das entgegen gebrachte Vertrauen und die ausgesprochene und umgesetzte erhebliche Unterstützung. An dieser Stelle möchte ich zusätzlich besonders Herrn Prof. Dr. Achim Kramer, Frau Dr. Anja Bondke Persson und Frau Annette Hayungs für ihre Ansprechbarkeit und Hilfe danken.

Meinem Mann und meiner Familie bin ich zu tiefem Dank für Ihren unermüdlichen und bedingungslosen Support verpflichtet.