

Aus der neurochirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Erfassung des klinischen und radiologischen Verlaufes bei Patienten
nach dekompressiver Kraniektomie bei malignem Mediainfarkt

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Henrieke Borghorst

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Hänggi

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Philipp Jörg Slotty, MD, Marcel Alexander Kamp, MD, Thomas Beez, MD, Henrieke Beenen, Hans-Jakob Steiger, MD, Bernd Turowski, MD, and Daniel Hänggi, MD, Januar 2015, The influence of decompressive craniectomy for major stroke on early cerebral perfusion, Journal of Neurosurgery, Vol. 123, No. 1, Pages 59-64

Zusammenfassung

Bei Infarzierung großer Teile des Mediastromgebietes kann die konsekutive Schwellung des infarzierten Parenchyms zu einer Hirndrucksteigerung, Folgeinfarkten in der Penumbra und letztendlich zur letalen transtentoriellen Herniation führen. Die dekompressive Kraniektomie erscheint adäquat, um diesem Prozess entgegen zu wirken, da sie sowohl eine globale Hirndrucksenkung als auch eine axiale Hirnstammdekompression bewirken kann. In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über kleine Serien, welche 2004 von Gupta et al. zusammengefasst wurden. Außerdem wurden drei randomisierte, prospektive Studien (HAMLET, DESTINY, DECIMAL) initiiert, welche die chirurgische im Vergleich zur konservativen Therapie evaluierten. Zusammenfassend bestätigen alle genannten Studien eine Reduktion der Mortalität bei operativ behandelten gegenüber den konservativ therapierten Patienten. Wesentliche Faktoren und Zusammenhänge, welche über den klinischen Verlauf und die Erholung von Patienten nach dekompressiver Kraniektomie bei malignem Infarkt bestimmen, wurden in keiner der genannten Studien systematisch verfolgt und sind damit u.E. nach noch nicht hinreichend untersucht. Wissenschaftlicher Inhalt der Promotion ist die Korrelation klinischer und, mithilfe der Parameter der prä- und postoperativen cCT-Perfusion, radiologischer Zusammenhänge bei in der Abteilung für Neurochirurgie der Heinrich-Heine-Universität mittels dekompressiver Kraniektomie behandelten Patienten mit malignem Mediainfarkt. Die Erfassung erfolgte rein retrospektiv beobachtend. Die gesammelten Daten wurden zentral erfasst und abschließend statistisch ausgewertet.

Insgesamt konnte eine postoperative Verbesserung der Perfusion innerhalb der Penumbra, aber teils auch bis hin zur kontralateralen Hemisphäre festgestellt werden. Weiterhin konnte eine zu den positiven Perfusionswerten korrelierende postoperative Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten erfasst werden. Nahezu die Hälfte der Patienten wurde als „schwer betroffen“ eingestuft, was letztendlich dem hohen Behinderungsgrad Rechnung trägt, gleichzeitig aber das Mortalitätsrisiko senkt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher Studien. Die langfristig besseren postoperativen Ergebnisse hinsichtlich des klinischen *Outcomes* waren der Gruppe der unter 60-jährigen Patienten vorbehalten.

Zusammenfassend stellt die cCT-Perfusion ein geeignetes Verfahren dar, um die Auswirkungen der dekompressiven Kraniektomie auf die Durchblutungsverhältnisse der Penumbra zu erfassen. Gleichzeitig ist es gerechtfertigt, die gute klinische Erholung der Patienten auf die gebesserten Perfusionsverhältnisse zurückzuführen. Dies führt zu dem Schluss, dass eine frühe dekompressive Kraniektomie bei Patienten mit einem malignen Mediainfarkt indiziert ist.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AU	Arbitrary Units (Willkürliche Einheit)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CAD	Computer Aided Design (Computerunterstützte Konstruktion)
CBF	Cerebral blood flow (Zerebraler Blutfluss)
CBV	Cerebral blood volume (Zerebrales Blutvolumen)
cCT	Cranial computed tomography (kraniale Computertomographie)
CT	Computertomographie
cMRT	Cranial magnetic resonance tomography (kranielle Magnetresonanztomographie)
DC	Decompressive craniectomy (Dekompressive Kraniektomie)
DECIMAL	Decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts (Dekompressive Kraniektomie bei malignen Mediainfarkten)
DESTINY	Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (Die Dekompressive Operation als Behandlung maligner Mediainfarkte)
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
et al.	et alii (Und andere)
EVD	Externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HAMLET	Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (Untersuchung der Hemikraniektomie bei Mediainfarkten mit einhergehendem lebensbedrohlichen Ödem)
ICP	Intrakranieller Druck
IRH	Ipsilaterale residuelle Hemisphäre
KH	Kontralaterale Hemisphäre
KI	Konfidenzintervall
KG	Körpergewicht in Kilogramm
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
MTT	Mittlere Transitzeit
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OP	Operation
p	Signifikanz
rtPA	Recombinant tissue plasminogen activator (Rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator)
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische ischämische Attacke

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Schlaganfall	1
1.1.1 Mediainfarkt	3
1.1.2 Risikofaktoren	6
1.1.3 Pathophysiologie.....	7
1.1.3.1 Penumbra	7
1.1.3.2 Hirnödem	8
1.2 Therapie des ischämischen Schlaganfalls	10
1.2.1 Basistherapie	10
1.2.2 Thrombolyse	10
1.2.3 Neurothrombektomie.....	11
1.2.4 Konservative Hirndrucktherapie	12
1.2.5 Dekompressive Kraniektomie	12
1.3 cCT-Perfusion	15
1.4 Studienziel	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Patienten.....	18
2.2 Untersuchungsmaterial und Methoden	21
2.2.1 Computertomographie	21
2.2.2 Operationsverfahren	22
3 Ergebnisse	25
3.1 Patienten.....	25
3.2 Perfusionsveränderungen	31
3.2.1 Penumbra	31
3.2.2 Ipsilaterale residuelle Hemisphäre	31
3.2.3 Kontralaterale Hemisphäre	32
4 Diskussion	34
5 Schlussfolgerungen	45
6 Literatur- und Quellenverzeichnis	47

7 Anhang	51
7.1 Barthel Index.....	51
7.2 Glasgow Outcome Scale	52

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall oder auch Hirninfarkt ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und gilt in den Industrieländern als häufigste Ursache für bleibende Behinderungen [1, 2]. In Deutschland tritt er mit einer Inzidenz von 350 Fällen pro 100.000 Einwohnern auf [3]. Zu den bedeutendsten Risikofaktoren eines Schlaganfalles zählen die arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, langjähriger Nikotinabusus sowie Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. Außerdem von Bedeutung ist das Alter der Patienten, da die Inzidenz des Schlaganfalls mit steigendem Alter zunimmt. Etwa 50% der Patienten haben ihr siebzigstes Lebensjahr überschritten. Weiterhin lässt sich feststellen, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

Man unterscheidet Schlaganfälle nach der Entstehung zwischen dem hämorrhagischen und dem ischämischen Infarkt. Der hämorrhagische Infarkt macht etwa 15% der Schlaganfälle aus und entsteht durch die Ruptur eines Gefäßes im Gehirn, wodurch es zu einer intrazerebralen Blutung kommt. Häufig geschieht dies auf dem Boden einer schon lange Zeit bestehenden arteriellen Hypertonie und Arteriosklerose, seltener als Folge von Gefäßmalformationen oder einer andersartigen Angiopathie wie Vaskulitiden oder der Amyloidangiopathie [2].

Die Ischämie stellt mit 85% die weitaus häufiger auftretende Ursache des Schlaganfalls dar [4]. Hierbei führt der akute Verschluss einer zerebralen Arterie zu einer Minderdurchblutung in dem durch das betroffene Gefäß versorgten Hirngewebe. Bei unzureichender Kollateralisierung und ausbleibender Rekanalisierung führt dies letztendlich zu einer Gewebsnekrose. Der ischämische Schlaganfall wird überwiegend embolisch verursacht [5]. Das bedeutet, dass sich Thromben aus arteriosklerotisch veränderten, vorgeschalteten Gefäßen wie der Arteria carotis communis oder auch aus hirneigenen Gefäßen lösen, über die Blutbahn in die Blutgefäße des Gehirns transportiert werden und diese verschließen. Als weitere wichtige Emboliequelle kommt das Herz in Frage: liegt ein Vorhofflimmern vor oder leidet der Patient an einer Herzklappenerkrankung, können sich im Vorhof oder an den Klappen Thromben bilden, die dann ebenfalls über die Blutbahn in die Gefäße des Gehirns gelangen. In solch einem Fall spricht man von einer kardioembolischen Genese des Schlaganfalls.

Schlaganfälle lassen sich nach ihrer Erscheinungsform unterteilen in mikro- sowie makroangiopathisch bedingte Infarkte. Erstere resultieren aus pathologischen Veränderungen der kleinen hirnversorgenden Gefäße, die durch Arteriosklerose der kleinen Gefäße oder durch Lipohyalinose hervorgerufen werden und Mikroinfarkte auslösen. Die Makroangiopathie betrifft die großen hirnversorgenden Gefäße und umfasst die Territorial- und Grenzzoneninfarkte. Der zumeist embolische Verschluss einer Arterie, der zu einem Hirninfarkt in dem entsprechenden Versorgungsgebiet dieser Arterie führt, wird als Territorialinfarkt bezeichnet. Grenzzoneninfarkte hingegen entstehen in den Grenzbereichen der großen Gefäßterritorien. Der Territorialinfarkt bildet die häufigste Erscheinungsform der ischämischen Schlaganfälle [6].

Der Gruppe der ischämischen Schlaganfälle wird auch die sogenannte transitorische ischämische Attacke (TIA) zugeordnet. Hierbei handelt es sich um eine kurzfristige Durchblutungsstörung bestimmter Hirnareale, die zu kurzzeitig auftretenden, neurologischen Ausfallsymptomen führt. Diese Symptome gleichen denen eines Schlaganfalls, entwickeln sich jedoch innerhalb von 24 Stunden wieder vollständig zurück [2]. Die transitorische ischämische Attacke wird als Vorbote eines ausgeprägten ischämischen Schlaganfalls angesehen, wobei das Risiko, einen richtigen Schlaganfall zu erleiden, gerade in den ersten Tagen nach dem Auftreten der TIA am höchsten ist. Fast die Hälfte aller Schlaganfälle, die 30 Tage nach einer TIA auftreten, entwickeln sich in den ersten 24 Stunden [7]. Die mittlerweile durchgeführten sensitiven MR-Aufnahmen mit Nachweis früher Diffusionsstörungen auch bei nur kurz anhaltenden Symptomen deutlich unter 24 Stunden bedingen eine kritische Überprüfung der TIA.

Deshalb bedarf es gerade in dieser Frühphase einer engmaschigen klinischen Überwachung sowie einer vollständigen diagnostischen Schlaganfallabklärung. Dazu zählt zunächst eine Computertomographie des Kopfes. Durch diese können schnell intrakranielle Blutungen und Hirntumore als Ursache der Symptome ausgeschlossen werden, die sich nachweislich durch die klinische Untersuchung nicht von einem Schlaganfall differenzieren lassen. Außerdem lassen sich kranial computertomographisch teilweise schon zwei bis vier Stunden nach dem Beginn des Schlaganfalls erste Dichteminderungen des ischämischen Areals in der cCT darstellen. Mithilfe der Magnetresonanztomographie erfolgt eine genauere Charakterisierung des Infarktareals und es kann der potenzielle Infarktkern abgegrenzt werden [8]. Zur Ermittlung der Durchblutungssituation des Hirngewebes erfolgt in einigen Zentren die Durchführung einer Perfusions-cCT. Diese Technik wird im Folgenden (Kapitel 1.3)

noch genauer beschrieben. Zur Darstellung der intrakraniellen Gefäße und eventuell vorliegender Gefäßpathologien und -verschlüsse stehen zudem die cCT- und cMR-Angiographie zur Verfügung. Im Rahmen der Ursachenabklärung des Schlaganfalls erfolgt routinemäßig zudem eine doppler- und duplexsonographische Untersuchung der hirnersorgenden Arterien des Halses und des Gehirns selbst, um arteriosklerotische Veränderungen zu erfassen. Außerdem erfolgt in der Regel eine kardiologische Diagnostik, um eventuell vorhandene kardiale Emboliequellen zu identifizieren. Hierzu gehören das Langzeit-EKG, mit dem das Vorliegen eines Vorhofflimmerns aufgedeckt werden kann, sowie die Echokardiographie, womit sich Herzklappenfehler, intrakardiale Thromben oder ein persistierendes Foramen ovale ermitteln lassen [9]. Zusätzlich beinhaltet die kardiologische Abklärung eine Langzeit-Blutdruckmessung, wodurch eine arterielle Hypertonie als wichtiger Risikofaktor eines Schlaganfalls erfasst werden kann.

1.1.1 Mediainfarkt

Etwa zehn Prozent aller Schlaganfälle sind auf Gefäßverschlüsse im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (Mediainfarkt) zurückzuführen [10]. Der Mediainfarkt zählt damit zur Gruppe der ischämischen Hirninfarkte. Die häufigste Ursache für diese Form des Infarktes bildet ein embolisches Geschehen aus der gleichseitigen Arteria carotis interna [11]. Dieses Gefäß geht am Hals aus der Arteria carotis communis hervor und teilt sich nach dem Durchtritt durch die Hirnhäute intrazerebral in die Arteria cerebri anterior und Arteria cerebri media auf. Im weiteren Verlauf der Arteria cerebri media lassen sich vier Abschnitte voneinander abgrenzen. Den proximalen Abschnitt bildet der Pars horizontalis (M1), gefolgt von der Pars insularis (M2), der auf der Insel verläuft. Es schließen sich Pars opercularis (M3) und Pars terminalis (M4) an. In ihrem gesamten Verlauf gibt die A. cerebri media zahlreiche Äste ab (A. orbitofrontalis, A. operculofrontalis, A. praerolandica, A. rolandica, A. parietalis posterior, A. angularis temporalos posterior, A. media, A. anterior und A. temporopolaris). Sie bildet gemeinsam mit den anderen hirnersorgenden Gefäßen, der Arteria cerebri posterior beider Seiten, der beidseitigen Arteria cerebri anterior sowie den unpaaren anterioren und posterioren Kommunikansarterien den Circulus arteriosus cerebri Willisii, der einen Kollateralkreislauf des Gehirns darstellt. Dieser Kreislauf schafft eine Verbindung

zwischen der Strombahn der paarigen Arteria carotis interna und den Aa. vertebrales beider Seiten, die sich vorher in der Arteria basilaris vereinen [12].

Das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media setzt sich vor allem aus den lateralen Teilen des Frontal-, Parietal und Temporallappens zusammen. Außerdem gibt sie Äste zu den Basalganglien und dem Thalamus ab.

Klinisch imponiert der Mediainfarkt durch sensible, motorische oder sensomotorische Halbseitensymptome, die an der kontralateralen Körperhälfte auftreten. Weiterhin können je nach Ausmaß und genauer Lokalisation des Perfusionsausfalls Störungen der Blick- und Sprechmotorik sowie neuropsychologische Syndrome wie Aphasien oder Apraxien, Lese- oder Rechenstörungen auftreten [13].

In der Frühphase des ischämischen Mediainfarktes lässt sich mittels cCT der das Gefäß verschließende Thrombus als Aufhellung darstellen. Dieses radiologische Merkmal wird „dense media sign“ genannt (Abb. 1). Weitere Infarktfrühzeichen sind eine Hypodensität der Inselrinde sowie ein Verlust der Sulkuszeichnung und eine hypodense Darstellung der betroffenen grauen Substanz in der Computertomographie [14].

Mithilfe der Perfusions-cCT kann in der Frühphase des Infarktes die sogenannte Penumbra ermittelt werden, in der eine reversible Minderperfusion des Hirngewebes vorliegt. Weiterhin kann das voraussichtliche Ausmaß der Ischämie ermittelt werden.

Die kranielle Magnetresonanztomographie ist für eine zerebrale Ischämie in der Frühphase des Schlaganfalls im Vergleich zur Computertomographie die deutlich sensitivere Methode. Hierzu dient die Diffusionswichtung der MRT, in der sich die minderperfundierten, diffusionsgestörten Hirnareale hyperdens darstellen und somit leicht von dem übrigen Hirngewebe abzugrenzen sind. Ergänzt werden die diffusionsgewichteten Sequenzen von T1-, T2- und *Fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR)- Sequenzen, die besonders bei nicht nachweisbarer Diffusionsstörung zur Differenzialdiagnostik des ischämischen Infarktes von Bedeutung sind. Weiterhin lassen sich Hirninfarkte im Bereich des Hirnstammes nahezu ausschließlich mithilfe der MRT nachweisen. In den meisten Kliniken ist die magnetresonanztomographische Untersuchung jedoch außerhalb der Kernarbeitszeiten nicht verfügbar. Zudem stellt die cCT die zeitsparendere Methode dar. Dies ist gerade in der Akutphase eines Schlaganfalls von Vorteil, wenn innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden eine intrazerebrale Blutung oder eine bereits beginnende größere Infarktdemarkierung ausgeschlossen werden muss, um eine intravenöse Thrombolysetherapie einleiten zu können [15].

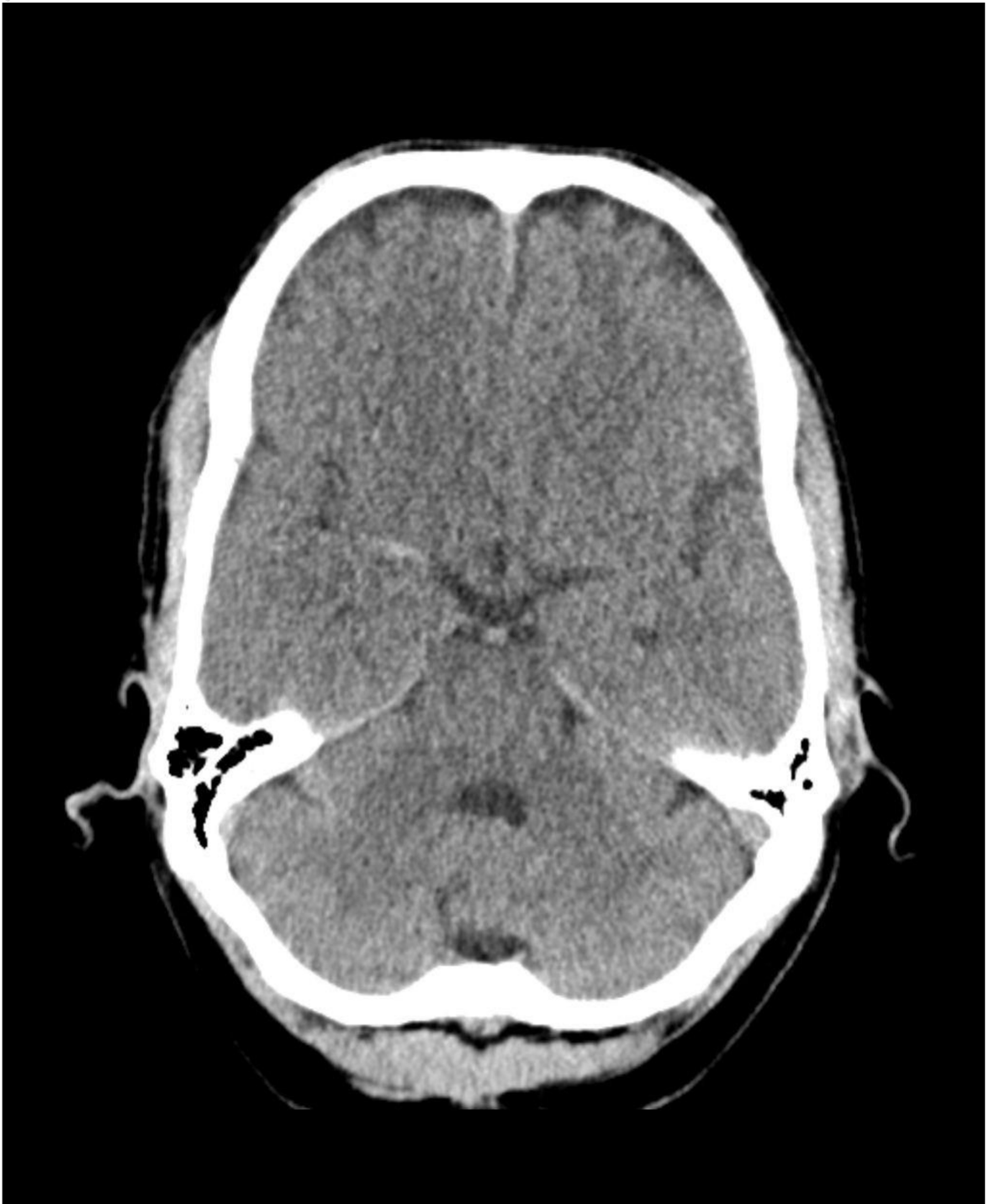


Abbildung 1: „dense media sign“ bei einem rechtsseitigen Mediainfarkt. Eigene Aufnahme. Zur Verfügung gestellt vom Institut für diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

1.1.2 Risikofaktoren

Faktoren, die einen Schlaganfall begünstigen, lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Die erste Gruppe bilden die nicht modifizierbaren Risikofaktoren. Hierzu zählen Alter und Geschlecht, wobei das Risiko für einen Schlaganfall mit höherem Alter steigt und Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Auch die genetische Disposition zu vaskulären Erkrankungen gehört zu dieser Gruppe [2].

Die zweite Gruppe, die modifizierbaren Risikofaktoren, beinhaltet unter anderem Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Zigarettenrauchen. Das Vorhofflimmern gilt als die häufigste aller Herzrhythmusstörungen und etwa 15% der Schlaganfälle jüngerer Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren sind dadurch verursacht [16].

Auch Lebensstilfaktoren wie das Zigarettenrauchen erhöhen das Risiko für die Entstehung eines Schlaganfalls. Raucher besitzen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein doppelt so hohes Risiko, einen Hirninfarkt zu erleiden [2, 16].

Einen weiteren nennenswerten Risikofaktor stellt der Diabetes mellitus dar. Durch diese Erkrankung steigt das Schlaganfallrisiko um den Faktor 1,5 - 2 an, was unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass mit Diabetes mellitus zahlreiche Begleiterkrankungen einhergehen, die die Entstehung eines Schlaganfalls zusätzlich begünstigen. Hierzu zählen unter anderem die Hyperlipidämie und die Arteriosklerose [16].

Den bedeutendsten Risikofaktor für einen Schlaganfall stellt jedoch der Bluthochdruck dar. Dieser bewirkt eine Abnahme der Gefäßelastizität und begünstigt arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand. Von einer arteriellen Hypertonie spricht man bei Werten über 140/90 mmHg. Das Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung, unter die auch der Schlaganfall fällt, verdoppelt sich mit jedem Anstieg des diastolischen Druckes um 10 mmHg und bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie erhöht sich das Schlaganfallrisiko sogar um den Faktor 3 - 5. Infolgedessen offenbart sich die gezielte und strenge Blutdruckeinstellung als wichtigste Präventionsmaßnahme zur Vermeidung von Schlaganfällen [16].

1.1.3 Pathophysiologie

Obwohl das Gehirn nur 2% des Körpergewichtes ausmacht, nimmt es 15% des Herzminutenvolumens in Anspruch und verbraucht circa 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs des Körpers [13].

Die Energieversorgung erfolgt durch Glukose, welche über das Blut zum Gehirn transportiert wird. Da das Gehirn selbst kaum über Sauerstoff- und Glukosereserven verfügt, führen Durchblutungsstörungen schnell zu drastischen Folgeerscheinungen.

Der normale Blutfluss des Gehirns beträgt 50 ml/ 100 g in einer Minute. Im Falle einer zerebralen Ischämie resultiert eine Durchblutungsstörung, die im Bereich des ischämischen Kerns mit einem Blutfluss von < 10 ml/ 100 g/min am stärksten ausgeprägt ist. Der Blutfluss in der ischämischen Randzone, der Penumbra, beträgt 10-20 ml/ 100 g/ min [15]. Wird das Gehirn zehn bis zwölf Sekunden lang nicht mit Blut versorgt, tritt bereits Bewusstlosigkeit ein und nach vier bis fünf Minuten beginnen die ersten Ganglienzellen zu nekrotisieren.

1.1.3.1 Penumbra

Der Schwellenwert der lokalen Hirndurchblutung, bei dessen Unterschreitung neurologische Funktionsstörungen auftreten, wird Ischämieschwelle genannt. Diese variiert in verschiedenen Hirnarealen in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit der Zellarten.

In der Akutphase des Schlaganfalls lassen sich mithilfe der cCT-Perfusion verschiedene Bereiche des ischämischen Areals voneinander unterscheiden. Inmitten der Ischämie befindet sich der Infarktkern, der durch eine massive Reduktion des zerebralen Blutflusses und damit einer Reduktion der Energieversorgung des Hirngewebes gekennzeichnet ist. In diesem Bereich ist die Infarktschwelle überschritten und es kommt zu einem irreversiblen Untergang von Gewebe infolge einer unzureichenden Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts. Angrenzend befindet sich die Penumbra. In diesem Areal liegt eine Mangeldurchblutung mit konsekutiven Funktionsstörungen vor. Diese sind jedoch durch rechtzeitig eingeleitete Therapiemaßnahmen und damit verbundene Reperfusion des Gewebes noch reversibel. Dieser Bereich wird auch *tissue at risk* genannt [6].

1.1.3.2 Hirnödem

Kann den Zellen des Gehirns nicht ausreichend Sauerstoff zugeführt werden, wird die Energiegewinnung bald von einem aeroben auf einen anaeroben Stoffwechsel umgestellt. Das dabei anfallende Laktat führt zu einer Azidose, wodurch die Natrium-Kalium-ATPase gehemmt wird. Dem Konzentrationsgefälle nach strömen nun Natrium- und Kalziumionen gemeinsam mit Wasser in die Zellen [17]. Dadurch entsteht ein intrazelluläres Ödem, das sogenannte zytotoxische Hirnödem.

Neben dem zytotoxischen Hirnödem gibt es noch eine weitere Form, das vasogene Hirnödem [13]. Hierbei öffnen sich die Verbindungen zwischen den Endothelzellen, die *tight junctions*, und es kommt zu einem Einstrom von Plasmaflüssigkeit in den Extrazellulärraum.

Die beiden Formen des Hirnödems können infolge eines Schlaganfalls mit länger andauernder Ischämie gemeinsam auftreten, wobei sich zunächst das zytotoxische und später das vasogene Hirnödem ausbilden.

Das Hirnödem stellt eine gefürchtete Komplikation in den ersten Tagen nach dem Infarktereignis dar. Da der intrakranielle Raum aus den drei Kompartimenten Hirngewebe, Liquor (Hirnventrikel) und Blutvolumen besteht, kann eine intrakranielle Volumenzunahme in einem der Kompartimente zunächst durch eine Volumenabnahme der anderen Kompartimente kompensiert werden. Konkret bedeutet dies, dass die durch den Schlaganfall und das damit verbundene Hirnödem bedingte Volumenzunahme des Hirngewebes anfangs durch eine Verdrängung und Auspressung der Liquorräume (Hirnventrikel), die das größte Kompensationsvolumen besitzen, ausgeglichen werden kann [18]. Dennoch stellt sich nach kurzer Zeit eine intrazerebrale Massenverschiebung mit folgender Mittellinienverlagerung des Gehirns ein. Da das Medialstromgebiet den bezüglich des Hirnvolumens größten Teil des Hirngewebes versorgt, tritt der raumfordernde Effekt meist im Rahmen von Mediainfarkten auf. Man spricht dann von einem malignen Mediainfarkt. Nachrangig zu erwähnen sind daneben die Kleinhirnininfarkte mit raumforderndem Effekt in der unteren Schädelgrube.

Sind die Kompensationsmechanismen erschöpft, folgt durch die weitere Zunahme des Ödems eine Hirndrucksteigerung. Der intrakranielle Druck wird unter anderem durch die Körperposition und das Alter beeinflusst. Physiologischerweise beträgt er bei Erwachsenen im Liegen 5 - 15 mmHg und im Stehen -10 - 0 mmHg [15].

Eine akute Erhöhung des intrakraniellen Druckes macht sich durch Übelkeit und Erbrechen sowie einen dumpfen Kopfschmerz bemerkbar. Auch psychische Veränderungen (Verlangsamung, Affektstarre, Greifreflexe von Hand und Mund), eine Stauungspapille und andere Symptome wie Schmerzen an den Trigeminusaustrittspunkten können mit dem erhöhten intrakraniellen Druck in Erscheinung treten [13].

Mit fortschreitender Volumenzunahme und intrakranieller Drucksteigerung durch die im Bereich des Mediainfarktes gelegene, ausgedehnte Hirnschwellung kann es im Endstadium zu einer Einklemmung des Mittelhirns und des Uncus des Temporallappens im Tentoriumschlitz kommen, was als obere Herniation bezeichnet wird. Seltener beobachtet wird die untere Herniation, bei der die Kleinhirntonsillen und die Medulla oblongata in das Foramen magnum gepresst werden. Massiv erhöhte Werte des ICP führen zu einer oberen Herniation und damit zu einer bereits präfinalen Reaktion des Organismus, die als Cushing-Reflex bezeichnet wird. Hierzu zählen eine hypertensive Entgleisung, eine Bradykardie und eine respiratorische Störung als Folge der aufgehobenen Autoregulation [18]. Die fortschreitende Einklemmung des Gehirns tritt klinisch durch eine Vigilanzminderung, Paresen und eine beidseitige Pupillenerweiterung in Erscheinung. Weiterhin können sich Beuge- und Strecksynergismen sowie ein pathologisches Atemmuster entwickeln. Das Endstadium ist gekennzeichnet durch ein zentrales Regulationsversagen, welches schnell zum Atemstillstand und Hirntod führt. Somit stellt der maligne Mediainfarkt eine nicht selten tödlich endende Erkrankung dar.

1.2 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

1.2.1 Basistherapie

Einen wichtigen Bestandteil in der Akutbehandlung des Schlaganfalls stellt die Basistherapie dar. Das Ziel dieser allgemeinen Therapie ist es, auf der Grundlage von optimal eingestellten Vitalparametern eine weiterführende Schlaganfalltherapie aufzubauen. Die Basistherapie umfasst zunächst die Überwachung der Vitalparameter, also Blutdruck, Puls und Körpertemperatur sowie bei schwerwiegend ausgeprägten Schlaganfällen die Sicherung der Atemwege. Besonders die engmaschige Kontrolle des Blutdruckes spielt bei der Überwachung der Patienten eine wichtige Rolle. In der Akutphase des Schlaganfalls werden zur Verbesserung der Perfusion der Penumbra über einen erhöhten Fluss in den Kollateralen unphysiologisch hohe systolische und diastolische Werte toleriert. Angestrebt werden bei Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie systolische Werte von 180 mmHg und diastolisch 100-105 mmHg. Bei hypertensiven Entgleisungen über 220/120 mmHg sollte jedoch eine rasche Blutdrucksenkung erfolgen. Nach zwei bis drei Tagen kann mit der medikamentösen Normalisierung des Blutdruckes begonnen werden, jedoch sollte die medikamentöse Therapie im Verlauf kontrolliert werden, da es in den ersten Wochen nach einem Schlaganfall häufig auch zu einer spontanen Senkung des Blutdruckes kommt [19].

Desweiteren sehen die AWMF-Leitlinien eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle und eine Einstellung des Serumglukosespiegels auf Werte unter 200 mg/dl vor [19]. Ebenso sollten im Rahmen der Basistherapie die Elektrolyte kontrolliert und, falls erforderlich, ausgeglichen werden. Zudem ist es wichtig, den neurologischen Zustand in regelmäßigen Abständen zu reevaluieren. Dafür stehen diverse Skalen (Glasgow Coma Scale (GCS), NIHSS) zur Verfügung, an denen der Zustand der Patienten gemessen werden kann.

1.2.2 Thrombolyse

Die Thrombolyse stellt ein anerkanntes Verfahren in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls dar. Hierbei wird zwischen systemischer und lokaler Lysetherapie unterschieden. Bei der systemischen Lysetherapie wird dem Patienten nach

Indikationsstellung intravenös 0,9 mg/kg KG rtPA (*recombinant tissue plasminogen activator*) verabreicht. Dieser rekombinante Gewebe-Plasminogenaktivator überführt die Vorstufe Plasminogen in die aktive Form Plasmin, welches wiederum Fibrin spaltet und somit zu einer Auflösung von Thromben führt [20].

Das Lyse-Zeitfenster, also der Zeitraum zwischen dem Beginn der Symptome und einer erfolgversprechenden systemischen Lysetherapie, beträgt 4,5 Stunden. Vor und während der Thrombolyse sollte der Blutdruck weniger als 185/110 mmHg betragen um das Risiko einer Einblutung in das Infarktareal (Reperfusionshemorrhagie) zu minimieren. Liegt eine therapieresistente Hypertonie oberhalb dieser Werte vor, ist eine Thrombolyse kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen stellen ein schwerwiegender Schlaganfall mit früher massiver neurologischer Symptomatik und Bewusstseinstörung sowie ausgedehnte Infarktfrühzeichen aufgrund eines erhöhten sekundären Blutungsrisikos dar [19]. Auch ein nur sehr gering ausgeprägtes neurologisches Defizit ist ein Ausschlusskriterium einer Lyse-Therapie. Außerdem sprechen vorliegende Anzeichen eines erhöhten Blutungsrisikos wie die Einnahme oraler Antikoagulantien, eine Thrombozytenzahl unter 100.000/ μl oder die Einnahme von Heparin in den letzten 48 Stunden gegen die Durchführung der intravenösen Thrombolyse. Auch ein Krampfanfall zu Beginn der Symptomatik oder ein bereits stattgehabter Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate stellen Kontraindikationen dar [21]. Der Nutzen dieses Therapieverfahrens konnte trotz des vermehrten Auftretens früher Todesfälle und intrakranieller Blutungen belegt werden und die Bewertung der Ein- und Ausschlusskriterien wird ständig überprüft [22].

1.2.3 Neurothrombektomie

Die Neurothrombektomie beschreibt die mechanische Entfernung des Thrombus mittels eines Katheters kombiniert mit einer lokalen Lyse. Dieses neuroradiologische Verfahren findet erst seit wenigen Jahren Anwendung und die Studienlage bietet bislang nur eine begrenzte Aussagekraft zu dieser Therapiemethode. Dennoch zeichnen sich verschiedene Vorteile gegenüber der intravenösen Thrombolyse ab, unter anderem werden höhere Rekanalisationsraten sowie ein vermindertes Risiko postinterventioneller intrakranieller Blutungen berichtet [4]. Die Möglichkeit einer folgenden lokalen Lyse/Thrombektomie rechtfertigt also die Einleitung einer systemischen Lyse an die Grenze

des 4,5-Stunden-Zeitfensters. Diese zeitliche Überbrückung bis zum Beginn der Thrombektomie mittels intravenöser Lysetherapie nennt sich *Bridging*. Insgesamt scheint die Thrombektomie nach aktueller Studienlage mit einer Senkung der Mortalität und einem günstigeren klinischen Ergebnis im Vergleich zur rein systemischen Lyse verbunden. Dies belegt die niederländische MR CLEAN Studie mit 500 eingeschlossenen Patienten, in der 33 Prozent der thrombektomierten Patienten nach drei Monaten funktionell unabhängig waren ($mRS \leq 2$), verglichen mit 19 Prozent der nur lysierten Patienten [23].

1.2.4 Konservative Hirndrucktherapie

Die bereits beschriebene Entwicklung eines Hirnödems infolge eines ischämischen Schlaganfalls in den Großhirnhemisphären erfolgt in den meisten Fällen innerhalb von 24 - 48 Stunden nach dem Infarkt. Bei ausgedehnten Infarkten kommt es hierdurch zu einem klinisch apparenten und therapiebedürftigen Anstieg des Hirndruckes. Zunächst stehen konservative Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Diese umfassen die Oberkörperhochlagerung um 30 Grad, die Normalisierung der Körpertemperatur und eine ausreichende Schmerztherapie. Die alleinige konservative Therapie des erhöhten Hirndruckes bei ausgedehnten Hirninfarkten mit Hirnödem ist allerdings wenig erfolgversprechend und wird in der Regel nicht mehr durchgeführt [24].

1.2.5 Dekompressive Kraniektomie

Sind die konservativen Therapiemaßnahmen erschöpft oder nicht erfolgversprechend, ist die dekompressive Kraniektomie zur Therapie des erhöhten Hirndruckes als Folge des Schlaganfalls in Erwägung zu ziehen. In Studien konnte eine Reduktion der Mortalität von 80% auf 30% und eine Erhöhung des Anteils der Patienten mit günstigem klinischen *Outcome* durch die dekompressive Hemikraniektomie aufgezeigt werden [24]. Ziele der dekompressiven Hemikraniektomie sind die Druckentlastung des Hirngewebes und damit ein Vermeiden einer zusätzlichen Schädigung von Nervenzellen neben der ursächlichen Ischämie und die Vermeidung einer Einklemmung des Gehirns im Tentoriumschlitz bei Druckverlagerung nach kaudal. Hierfür wird die

starre Begrenzung des knöchernen Schädels und der Dura mater gelöst und ein großzügig bemessener Knochendeckel über der betroffenen Hemisphäre entfernt. In der Folge entsteht Raum für das schwellende Gehirn, um dem steigenden intrakraniellen Druck nach außen nachzugeben (Abb. 2). Die Indikation zur dekompressiven Kraniektomie (DC) ist immer im Einzelfall unter Berücksichtigung aller Parameter zu stellen, falls möglich, nach Rücksprache mit dem Patienten oder seinen Angehörigen. Zur Entscheidung für eine DC beitragen können eine zunehmende Mittellinienverlagerung in der zerebralen Bildgebung sowie eine über das erwartbare Maß der Ischämie hinausgehende neurologische Symptomatik als Hinweis auf eine Schwellung mit konsekutivem Funktionsverlust von intaktem Hirngewebe [25].

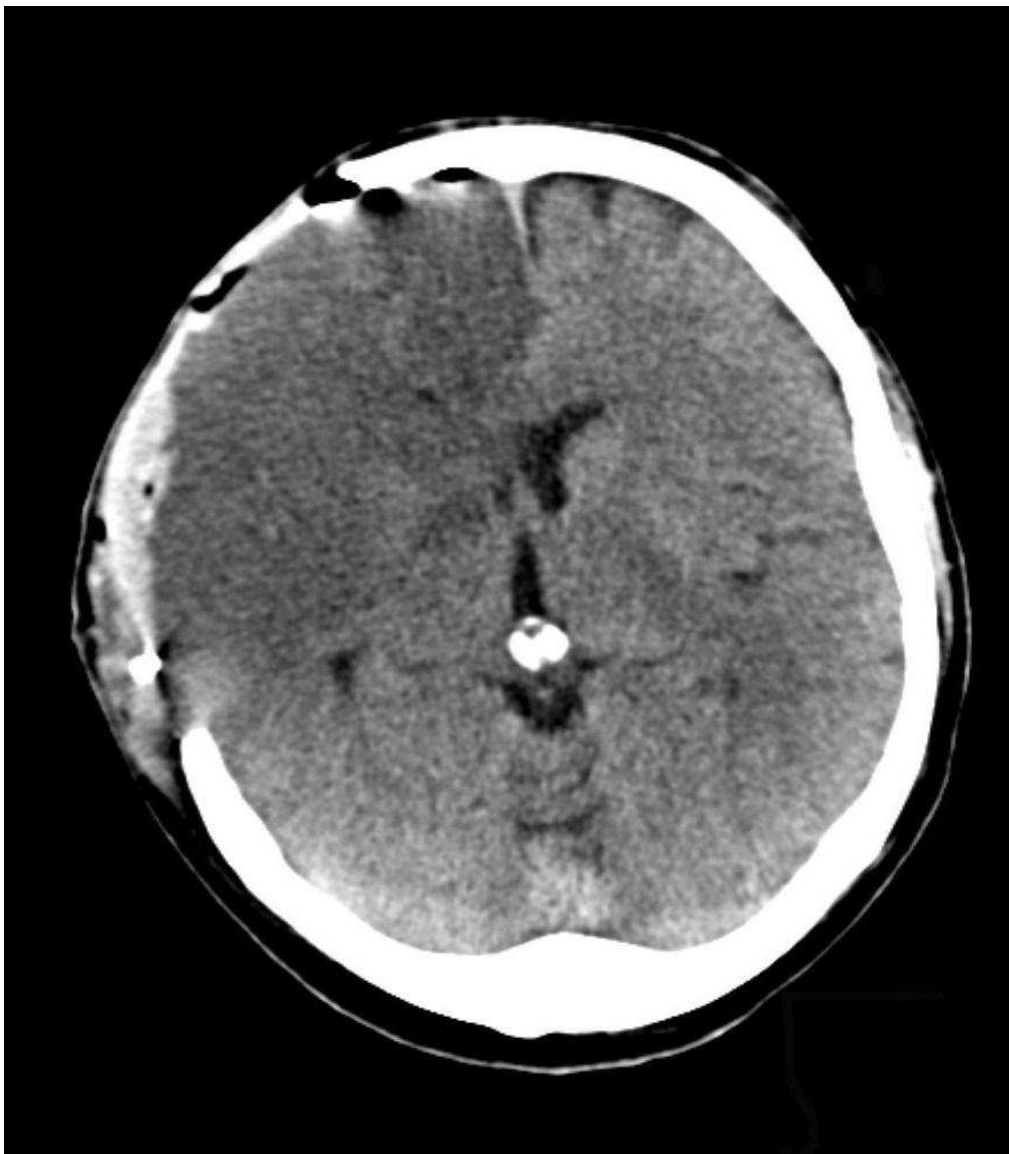


Abbildung 2: Rechtsseitiger Mediainfarkt, mit dekompressiver Hemikraniektomie versorgt, frühes postoperatives Bild wenige Stunden nach dem Eingriff, persistierende Pelottierung des rechten Vorderhirns, geringe epidurale postoperative Blutauflagerungen. Abteilung für Neuroradiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Zu den relativen Kontraindikationen zählen unter anderem ein sehr schlechter funktioneller Status, fortgeschrittenes Alter oder neurologische Zeichen einer schweren Hirnschädigung [26].

Auch die Größe des kraniotomierten Areals ist von Bedeutung. Wählt man ein zu kleines Fenster, besteht die Gefahr der Herniation durch den knöchernen Defekt begleitet von einer Gefäßkompression an den Knochenkanten. Die Größe der Kraniotomie sollte mindestens einen Durchmesser von 12 cm aufweisen und wird in ihrer Ausdehnung durch den Sinus sagittalis superior und die Schädelbasis begrenzt [26].

Die dekompressive Kraniektomie birgt trotz der breiten Anwendung und des relativ einfachen operativen Vorgehens zahlreiche Komplikationen, welche von Ding et al. in einer Review aus dem Jahr 2014 untersucht wurden. Neben den allgemeinen Gefahren eines chirurgischen Eingriffes beobachtet man annähernd regelhaft im postoperativen Verlauf subdurale Hygrome unklarer klinischer Relevanz. Auch die Osteomyelitis stellt eine nicht seltene Komplikation dar. Des Weiteren wurden Krampfanfälle, Verwirrtheit und psychiatrische Auffälligkeiten beschrieben. Auch das Auftreten eines postoperativen Hydrozephalus wurde von Ding et al. beschrieben. Aufgrund von variierenden Einschlusskriterien der einzelnen Studien und unterschiedlichen Definitionen des Hydrozephalus ist die Angabe der Häufigkeit eines postoperativ auftretenden Hydrozephalus jedoch mit 0-88% wenig aussagekräftig [27].

1.3 cCT-Perfusion

Die cCT-Perfusion stellt ein dynamisches Verfahren zur funktionellen Analyse der Durchblutung des Gehirns dar. Nach der Bolus-Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels kann anhand hochfrequenter repetitiver computertomographischer Aufnahmen der Verlauf der Kontrastmittelkonzentration verfolgt werden. Typischerweise lässt sich das Anfluten und Auswaschen des Kontrastmittels in den kortikalen Hirnanteilen in seinem zeitlichen und räumlichen Verlauf messen und anhand dieser Daten Kenngrößen der zerebralen Perfusion errechnen. Diese wiederum können mit bekannten Normwerten verglichen werden.

Die dieser Dissertation zugrunde liegende Studie analysierte die Perfusionswerte der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre des Schlaganfalls sowie den Bereich der Penumbra und erfasste die Effekte, welche die dekompressive Kraniektomie auf die Durchblutung dieser Areale ausübt (siehe S. 23, Abb. 3).

Zu den wesentlichen Parametern zählen der zerebrale Blutfluss (CBF), das relative zerebrale Blutvolumen (CBV) und die mittlere Transitzeit (MTT). Die mittlere Transitzeit stellt das Verhältnis zwischen dem vaskulären Verteilungsvolumen und dem Blutfluss dar und ist somit ein indirekter Messwert für die zerebrale Perfusion. Der Zusammenhang dieser Parameter wird durch die Gleichung $MTT = CBV/CBF$ beschrieben [28]. Zusätzlich lässt sich mit der cCT-Perfusion der Wert der T_{max} bestimmen. Dieser Parameter beschreibt die Zeitspanne, bis der Kontrastmittel-Bolus die maximale Konzentration im Parenchym erreicht hat [29].

Die Parameter verändern sich unmittelbar nach dem Auftreten eines Gefäßverschlusses. Eine akute zerebrale Ischämie spiegelt sich in einer Verlängerung der mittleren Transitzeit (MTT) sowie in einer Verminderung des zerebralen Blutvolumens wider. Diese Veränderungen der Perfusionswerte gehen den Veränderungen der Hounsfield-Einheiten, die in der konventionellen cCT zu erkennen sind und sekundäre Effekte der Ischämie widerspiegeln, voraus [30]. Mehrere Studien ermittelten für die cCT-Perfusion hinsichtlich des Nachweises supratentorieller Ischämien eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von sogar 100%, wenn die Untersuchung innerhalb der ersten sechs Stunden nach dem Symptombeginn erfolgt [29]. Mithilfe dieses Untersuchungsverfahrens lässt sich auch der Bereich der Penumbra ermitteln, der den Infarktkern umgibt und durch einen gestörten Funktionsstoffwechsel bei noch erhaltenem Strukturstoffwechsel charakterisiert ist. Dies ist von großer therapeutischer

Bedeutung, da durch eine frühzeitige Reperfusion des Gewebes die betroffenen Zellen vor dem Untergang bewahrt werden können. Daher ist die cCT-Perfusion gerade in der Frühphase des Schlaganfalls ein nützliches und zuverlässiges diagnostisches Instrument.

1.4 Studienziel

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich zahlreiche Studien, die sich mit dem Thema der dekompressiven Kraniektomie als Therapie eines Mediainfarktes befassen. Umfassende Untersuchungen belegten dabei postoperativ eine höhere Überlebensrate und ein besseres funktionelles *Outcome* im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten [1].

Im Rahmen der Abwägung des Nutzens der dekompressiven Kraniektomie spielen auch pathophysiologische Veränderungen eine bedeutende Rolle. Insbesondere beim zerebralen Infarkt ist die Auswirkung der Kraniektomie auf die Perfusion des umgebenden Parenchyms sowie die Größe des Infarkts von Bedeutung, da diese Parameter das funktionelle *Outcome* beeinflussen. Bislang ist der Effekt der Operation auf die Perfusion in der wissenschaftlichen Literatur nur vereinzelt thematisiert. Bendszus et al. verfassten einen Fallbericht eines Patienten, in dem die cCT-Perfusion als ein brauchbares diagnostisches Instrument für die Dokumentation des Operationserfolges dargestellt wurde [31].

Das Ziel dieser Dissertation besteht darin, die Auswirkung der dekompressiven Kraniektomie auf die zerebrale Perfusion bei malignem Mediainfarkt darzulegen und eine eventuelle Korrelation zwischen der cCT-Perfusion und dem neurologischen *Outcome* aufzuweisen. Die Arbeitshypothese beinhaltet, dass am ehesten druckbedingte Perfusionsveränderungen nach der druckentlastenden Operation zu einer Verbesserung der Durchblutung der Penumbra führen und sich dies ebenso in einer Verbesserung des klinischen *Outcomes* bemerkbar macht. Dieser Zusammenhang soll mithilfe der vergleichenden Auswertung prä- und postoperativer cCT-Perfusionen aufgedeckt werden.

Es soll ferner der Frage nachgegangen werden, welchen Einfluss der Schlaganfall nicht nur auf das ischämische Gewebe und die Penumbra, sondern auch auf weiter entfernt

gelegene Hirnareale sowie die kontralaterale Hemisphäre ausübt. Hierzu werden diese Areale gezielt in die Auswertung der Perfusionsuntersuchungen mit einbezogen.

Gleichzeitig soll ermittelt werden, welche Faktoren sich günstig auf die Erholung der Patienten auswirken. Ein spezielles Augenmerk wird hier aufgrund der weiterhin unklaren Studienergebnisse auf das Alter der Patienten gerichtet. Zu diesem Zweck verzichten wir in unseren Einschlusskriterien auf eine Altersgrenze. Gleichzeitig lassen sich anhand der cCT-Perfusion möglicherweise altersbedingte Perfusionsveränderungen ausmachen, die das von dem der jüngeren Patienten abweichende klinische Ergebnis begründen könnten.

Aufschlussreich wird auch die Prüfung der vielfach postulierten Hypothese sein, dass Patienten, die frühzeitig nach dem Infarktereignis der dekompressiven Kraniektomie unterzogen wurden, bessere klinische Ergebnisse aufweisen als Patienten mit einer später durchgeführten Operation. Des Weiteren wird untersucht, ob ein maßgeblicher Unterschied bezüglich des klinischen *Outcomes* zwischen linksseitigen und rechtsseitigen Infarkten besteht.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch neu gewonnene Erkenntnisse die diagnostische und therapeutische Entscheidungsfindung im klinischen Alltag zu erleichtern. Insbesondere soll durch den Nachweis eines positiven Effekts der dekompressiven Kraniektomie auf die radiologischen und klinischen Parameter diese frühoperative Technik in ihrer Anwendung gestützt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem raumfordernden Hirninfarkt im Medialstromgebiet, die einer dekompressiven Kraniektomie unterzogen wurden. Weitere Einschlusskriterien stellten das Vorhandensein der Daten der frühen prä- sowie postoperativ durchgeführten nativen kraniellen Computertomographie plus cCT-Perfusion dar (Zeitfenster 6 Stunden prä-OP und 24 post-OP), weitere Voraussetzungen waren ein Alter von mindestens achtzehn Jahren und das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme, unterschrieben durch den Patienten selbst oder einen gesetzlichen Vertreter. Ausschlusskriterien waren raumfordernde Einblutungen in den Infarktbereich sowie zusätzliche Infarkte neben dem Mediainfarkt und Kontraindikationen zur cCT-Perfusion (Unruhe, Niereninsuffizienz).

Für die Durchführung der Studie besteht ein positives Ethikvotum der lokalen Ethikkommission (Studiennummer 4100). Die Daten wurden aus dem EDV-System der Universitätsklinik Düsseldorf extrahiert und in einer Excel-Tabelle anonymisiert zusammengefasst. Erfasst wurden neben demographischen Daten der Patienten wie Alter und Geschlecht die Vorerkrankungen mit bekanntem Bezug zu Schlaganfällen. Besonders der zeitliche Ablauf der Erkrankung, insbesondere die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Symptome und der operativen Therapie, wurde berücksichtigt. Des Weiteren wurden radiologische Parameter wie das Schwellungsmaximum, die Ausdehnung der Kraniektomie und der Gefäß- und Durchblutungsstatus einbezogen. Zudem wurde in Erfahrung gebracht, welche der in die Studie eingeschlossenen Patienten im Rahmen einer Reimplantation des zuvor entfernten Knochendeckels nachbehandelt wurden.

Der prä- und direkt postoperative klinische Zustand der Patienten wurde mithilfe der *Glasgow Coma Scale* (GCS) eruiert. Auf dieser Skala können maximal 15 und minimal 3 Punkte erreicht werden (Tab. 1). Der längerfristige postoperative klinische Verlauf wurde größtenteils anhand von telefonischen Interviews zum aktuellen Gesundheitszustand ermittelt, wobei unter anderem nach der Alltagsbewältigung und den durch den Schlaganfall hervorgerufenen stets vorhandenen Einschränkungen gefragt wurde. Die erfassten Informationen wurden zur besseren Vergleichbarkeit

mithilfe der *Glasgow Outcome Scale* (GOS) und des Barthel Indexes objektiviert. Die GOS ist eine Skala zur Einteilung der Erholung von Patienten nach erworbenen Hirnschädigungen. Sie reicht von 1 bis 5, wobei der Wert 1 gleichzusetzen ist mit dem Tod und der Wert 5 eine nur gering ausgeprägte Behinderung beschreibt (Tab. 2).

Prüfung	Reaktion	Punkte
Öffnen der Augen	Spontan	4
	Auf Ansprache	3
	Auf Schmerzreiz	2
	Fehlt	1
Verbale Reaktion	Orientiert	5
	Verwirrt	4
	Einzelne Worte	3
	Laute	2
	Fehlt	1
Motorische Reaktion	Auf Aufforderung	6
	Gezielte Schmerzreaktion	5
	Massenbewegungen	4
	Beugemechanismen	3
	Streckmechanismen	2
	Fehlt	1

Tabelle 1: Darstellung der Glasgow Coma Scale (GCS)

Zahlenwert	Zustand des Patienten
1	Tod
2	Persistierender vegetativer Zustand mit andauernder Reaktionslosigkeit
3	Schwere Behinderung mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit
4	Mäßige Behinderung ohne Abhängigkeit von Hilfsmitteln im Alltag

5	Geringe Behinderung mit leichten neurologischen Defiziten
---	---

Tabelle 2: Darstellung der Glasgow Outcome Scale (GOS)

Fähigkeit des Patienten	Punkte
Essen	0-10
Bett/(Roll-)Stuhltransfer	0-15
Waschen	0-5
Toilettenbenutzung	0-10
Baden	0-5
Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren	0-15
Treppensteigen	0-10
An- und Auskleiden	0-10
Stuhlkontrolle	0-10
Urinkontrolle	0-10

Tabelle 3: Darstellung des Barthel Indexes

Der Barthel Index bezieht sich detaillierter auf die Frage, inwieweit Patienten in der Lage sind, ihren Alltag selbständig zu bewältigen. In diesem Zusammenhang berücksichtigt der Barthel Index beispielsweise die alltagsrelevante Fähigkeit der eigenständigen Körperpflege sowie die Mobilität und die Harn- und Stuhlkontinenz. Es können maximal 100 Punkte erreicht werden (Tab. 3).

Die Telefonnummern der einzelnen Patienten wurden dem EDV-System der Uniklinik Düsseldorf entnommen. Vier Patienten waren telefonisch nicht erreichbar und wurden anhand der aktuellsten Entlassungsbriefe, entsprechend der letzten ambulanten Vorstellung, evaluiert.

2.2 Untersuchungsmaterialien und Methoden

2.2.1 Computertomographie

Der Verlauf des Hirninfarktes wurde routinemäßig einmal präoperativ und einmal nach der dekompressiven Kraniektomie mittels nativer cCT und cCT-Perfusion bestimmt. Es wurde durchgängig dasselbe Gerät verwendet (Mehrzeilen-Computertomograph (Volume Zoom, Siemens Erlangen, Deutschland), Röhrenspannung 80 kV). Für die Untersuchung erhielten die Patienten 30 ml eines jodhaltigen Kontrastmittel-Bolus (Imeron 400, Bracco Imaging, Deutschland) mit einer Flussrate von 5ml/s. Die Messzeit betrug 35 Sekunden. Die CTP liefert Durchblutungs-Daten einer zirkulären Schicht des Gehirns auf Höhe der Cella media der Seitenventrikel. Diese Untersuchungshöhe hat den Vorteil, dass sie außerhalb der besonders strahlensensiblen Organe wie der Linse liegt und dennoch die wichtigsten supratentoriellen hirnversorgenden Arterien dargestellt werden [32]. Anhand dieses Querschnittes der Hemisphären wurde die Perfusion kreisförmig in 180 Einzelmessungen berechnet. Jede einzelne Messung repräsentierte jeweils einen kortikalen Abschnitt von zwei Grad. Der Bereich des Schlaganfalls wurde anhand des aus Voruntersuchungen bekannten, massiven CBV-Abfalls ermittelt. Die nach anterior sowie posterior an das ischämische Gebiet angrenzenden 10 Grad wurden als Penumbra definiert (Abb. 3: B). Ebenfalls zu Vergleichszwecken wurde die ipsilaterale Hemisphäre unter Aussparung der Ischämie mit untersucht (ipsilaterale residuelle Hemisphäre (IRH)) (Abb. 3: B+C). Zusätzlich wurde die kontralaterale Hemisphäre (KH) in die Analyse einbezogen (Abb. 3: D). Mithilfe der Software STROKETOOL-CT (Version 2.0, DIS, Frechen, Deutschland) wurden die für die Auswertung der CT-Perfusion typischen Parameter MTT, Tmax, CBF und CBV errechnet. MTT und Tmax wurden in Dezisekunden (ds), CBF und CBV als nicht direkt messbare, relative Parameter in *arbitrary units* (AU) angegeben. Zur weiteren Datenanalyse wurden die Programme SPSS (Version 19, IBM Cooperation, U.S.) und Graph Pad prism (GraphPad Software, Inc., U.S.) verwendet. Alle Perfusionsparameter durchliefen zunächst zur Prüfung der Normalverteilung den Kolmogorov-Smirnov- Test. Anschließend wurde ein verbundener t-Test durchgeführt um die prä- und postoperativen Werte zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde anhand der Stichprobengröße auf 0,05 beziehungsweise 0,01 festgelegt.

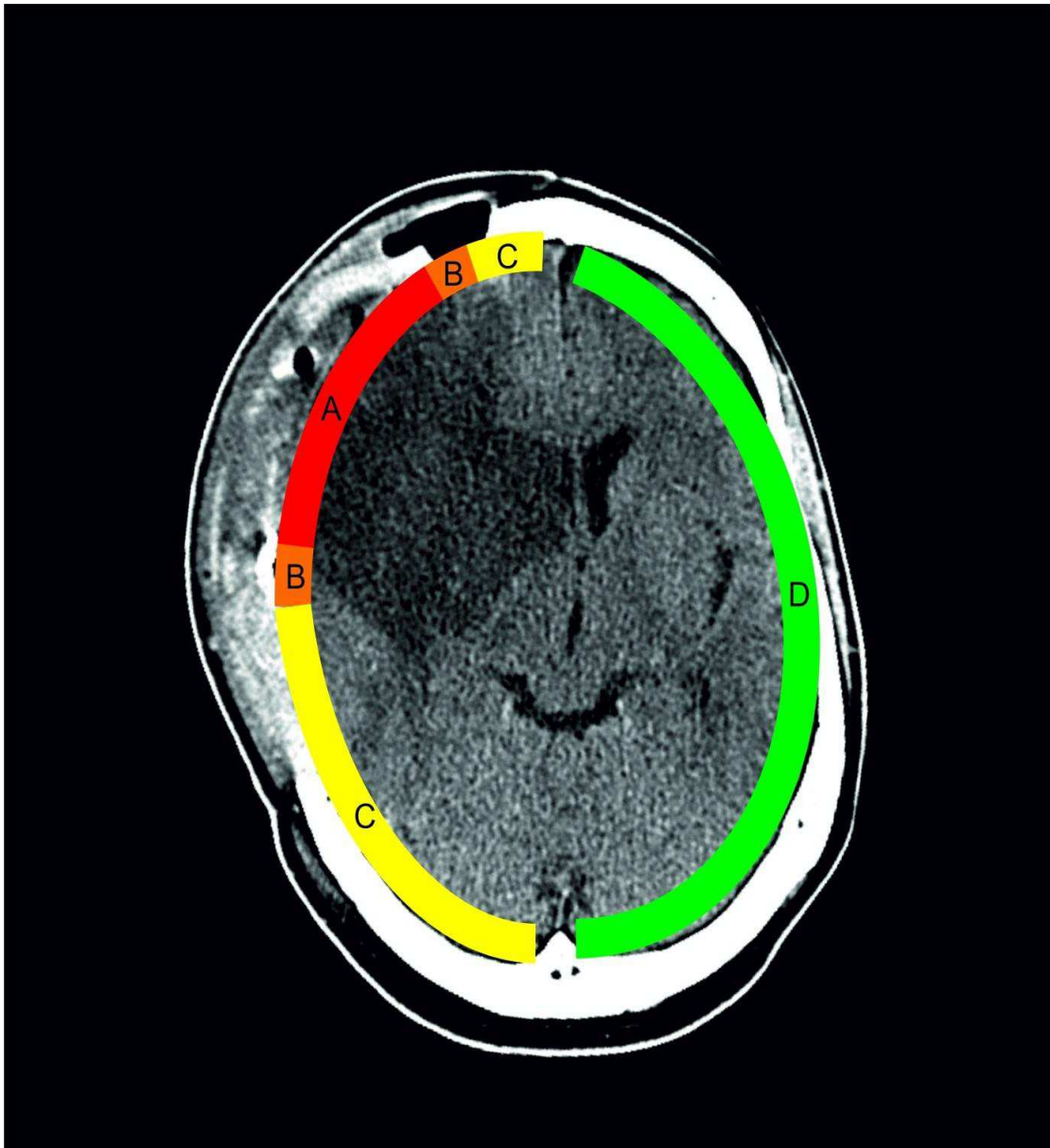


Abbildung 3: **Kreisförmige Darstellung der kortikalen Regionen.** **A** Insult, **B** Penumbra, **B+C** ipsilaterale Hemisphäre mit Aussparung des Insultes, **D** kontralaterale Hemisphäre. Abteilung für Neuroradiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

2.2.2 Operationsverfahren

Die Indikation für die Durchführung der Operation besteht bei einem raumfordernden Infarkt, welcher mindestens 2/3 des Territoriums der Arteria cerebri media umfasst. Zu den üblichen Formen der Kraniotomie gehören die bifrontale dekompressive Kraniektomie, die bei diffuser bilateraler Hirnschwellung indiziert ist, sowie die fronto-temporo-parietale Hemikraniektomie zur Therapie eines einseitigen Hirnödems [26].

Letztere ist für diese Arbeit von Relevanz und wird im Folgenden detaillierter beschrieben.

Zur Operationsvorbereitung wird der Patient üblicherweise in der umgekehrten Trendelenburg-Position gelagert. Nachdem der Hautschnitt in Form eines Fragezeichens vom Tragus auf Höhe des Processus zygomaticus des Os temporale bis zum frontalen Haaransatz gesetzt wurde, wird der Hautlappen präpariert und umgeklappt.

Anschließend können die Bohrlöcher angelegt werden, die mithilfe eines Dissektors verbunden werden. Nachfolgend wird der Knochenlappen entnommen und die Dura mater eröffnet. In die Dura wird eine Duraerweiterungsplastik eingnäht. Abschließend erfolgen der Wundverschluss sowie die Anlage einer Redondrainage.



Abbildung 4: Eingefallener Gewebsdefekt vor der Rekalottierung. Abteilung für Neuroradiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Nachdem das Schwellungsmaximum wenige Tage postoperativ erreicht ist, sinkt der Gewebsdefekt in den folgenden Wochen wieder zurück unter die Grenzen des Kraniums (Abb. 4). Der während einer Kraniotomie entnommene Knochenlappen kann innerhalb

eines Zeitfensters von bis zu 6 Monaten wieder reimplantiert werden. Bei längerer Tiefkühlagerung des Knochendeckels kommt es zu einer sehr hohen Rate von Implantatresorptionen. Auch bei frühzeitiger Reimplantation kommt es in circa 10 % der Fälle zu Spät komplikationen wie Infektionen oder Implantatresorption [25].

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

In dem Zeitraum zwischen Januar 2011 und Januar 2013 wurden Daten von insgesamt 33 Patienten erhoben, die aufgrund eines malignen Mediainfarktes in der Neurochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf dekompressiv kraniektomiert worden waren. 17 Patienten wurden im Verlauf aufgrund von unvollständig vorhandenen Daten der CT-Perfusion aus der Studie ausgeschlossen. 16 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien der Studie. Es wurden die Daten von zehn männlichen und sechs weiblichen Patienten analysiert. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme waren sie zwischen 45 und 73 Jahre alt (MW 59,3 Jahre). Nach Beendigung der Datenerhebung waren zwei von den 16 Patienten verstorben. Die Analyse der Daten berücksichtigte den zeitlichen Ablauf der Therapie. Zu diesem Zweck wurde ein besonderes Augenmerk auf die Zeitspanne vom Einsetzen der Symptome des Schlaganfalls bis zur operativen Therapie gerichtet, die zwischen drei und 72 Stunden betrug. Aufgrund der vereinzelt stark abweichenden Werte innerhalb der Zeitspanne wurde der Median bestimmt, der 27 Stunden ergab. Bei 50% der Patienten war die dominante linke Hemisphäre betroffen, bei 50% die rechte. Zur Evaluation des raumfordernden Effektes des Schlaganfalls stellte sich auch die Frage nach dem Vorhandensein einer Mittellinienverlagerung. Diese wurde bei 13 Patienten beschrieben, drei Patienten wiesen keine Mittellinienverlagerung auf. Elf von den 16 Patienten war zusätzlich intraoperativ eine externe Ventrikeldrainage (EVD) zur Ableitung des Liquors und somit zur weiteren Druckentlastung gelegt worden, die im Laufe des stationären Aufenthaltes wieder entfernt worden war. Ebenfalls beachtet wurde die präoperative Therapie des Schlaganfalls durch eine Thrombolyse. Diese war bei neun der eingeschlossenen Patienten durchgeführt worden. Weiterhin wurde der prä- sowie postoperative stationäre Zustand der Patienten anhand der Werte der *Glasgow Coma Scale* (GCS) eruiert. Bei der stationären Aufnahme waren Werte zwischen 3 - 15 bestimmt worden, der Median lag bei 9. Bei der Entlassung ergab sich aus den Werten 3 - 15 ein Median von 10. Des Weiteren war am Ende der Datenrekrutierung bei elf Patienten der Knochendeckeldefekt im Rahmen einer Reimplantation oder Kranioplastik wieder verschlossen worden (Tab. 3).

Eigenschaften	Anzahl (n=16)
Geschlecht: Männlich	10 (62,5%)
Weiblich	6 (37,5%)
Alter (Jahre)	45-73
Arithmetisches Mittel	59,3
< 60 Jahre	8 (50%)
≥ 60 Jahre	8 (50%)
Zeitspanne bis OP (Stunden)	3-72
Median	27
Hemisphäre: Links	8 (50%)
Rechts	8 (50%)
Mittellinienverlagerung: Ja	13 (81,25%)
Nein	3 (18,75%)
EVD: Ja	11 (68,75%)
Nein	5 (31,25%)
Thrombolyse: Ja	9 (56,25%)
Nein	7 (43,75%)
GCS (Aufnahme)	3 - 15
Median	9

GCS (Entlassung)	3 - 15
Median	10
Kranioplastik/Reimplantation: Ja	11 (68,75%)
Nein	5 (31,25%)

Tabelle 1: Demographische und medizinische Basisdaten der eingeschlossenen Patienten

Im Februar 2013 wurden telefonische Interviews zu dem aktuellen Gesundheitszustand und der Bewältigung des Alltags der Patienten durchgeführt. Das mittlere *Follow-up* zwischen der Operation und der Befragung betrug 20,4 Monate. Da keiner der Patienten selbst in der Lage war zu telefonieren, wurden die betreuenden Angehörigen mit ihrem Einverständnis zu dem Zustand der Patienten befragt. Da bei vier Patienten keine Telefonnummer ermittelt werden konnte, wurde deren Zustand aus den aktuellsten Entlassungsbriefen ermittelt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die eruierten Informationen mithilfe des Barthel-Indexes und der *Glasgow Outcome Scale (GOS)* objektiviert. Angesichts der leichteren Beurteilbarkeit der Erholung der Patienten war es hilfreich, die erhobenen Werte der beiden Skalen nochmals zu gliedern. So wurden die Werte 1 - 2 auf der GOS und 0 - 25 im Barthel- Index zu den schwer betroffenen Patienten gezählt. Patienten mit 30 - 55 Punkten im Barthel- Index und einem Wert von 3 auf der GOS wurden als mäßig betroffen klassifiziert und GOS-Werte von 4 - 5 sowie 60 - 100 Punkten im Barthel-Index beschrieben die Gruppe der gering betroffenen Patienten (Tab. 4).

Outcome	GOS	Barthel-Index
Schwer betroffen	1 - 2	0 - 25
Mäßig betroffen	3	30 - 55
Gering betroffen	4 - 5	60 - 100

Tabelle 2: Gliederung der GOS und des Barthel- Indexes

Im Durchschnitt betrug der GOS bei den 16 Patienten 2 - 3 (2,7) und sie wiesen durchschnittlich 30 (31, 25) von 100 Punkten im Barthel-Index auf. Sieben Patienten konnten der Gruppe der schwer Betroffenen zugeordnet werden, vier von diesen waren weiblich und drei männlich. Zwei dieser Patienten waren verstorben. Ein weiterer Patient befand sich seit der Operation im Wachkoma, dieser Patient hatte 0 Punkte im Barthel- Index und einen Wert von 2 in der GOS.

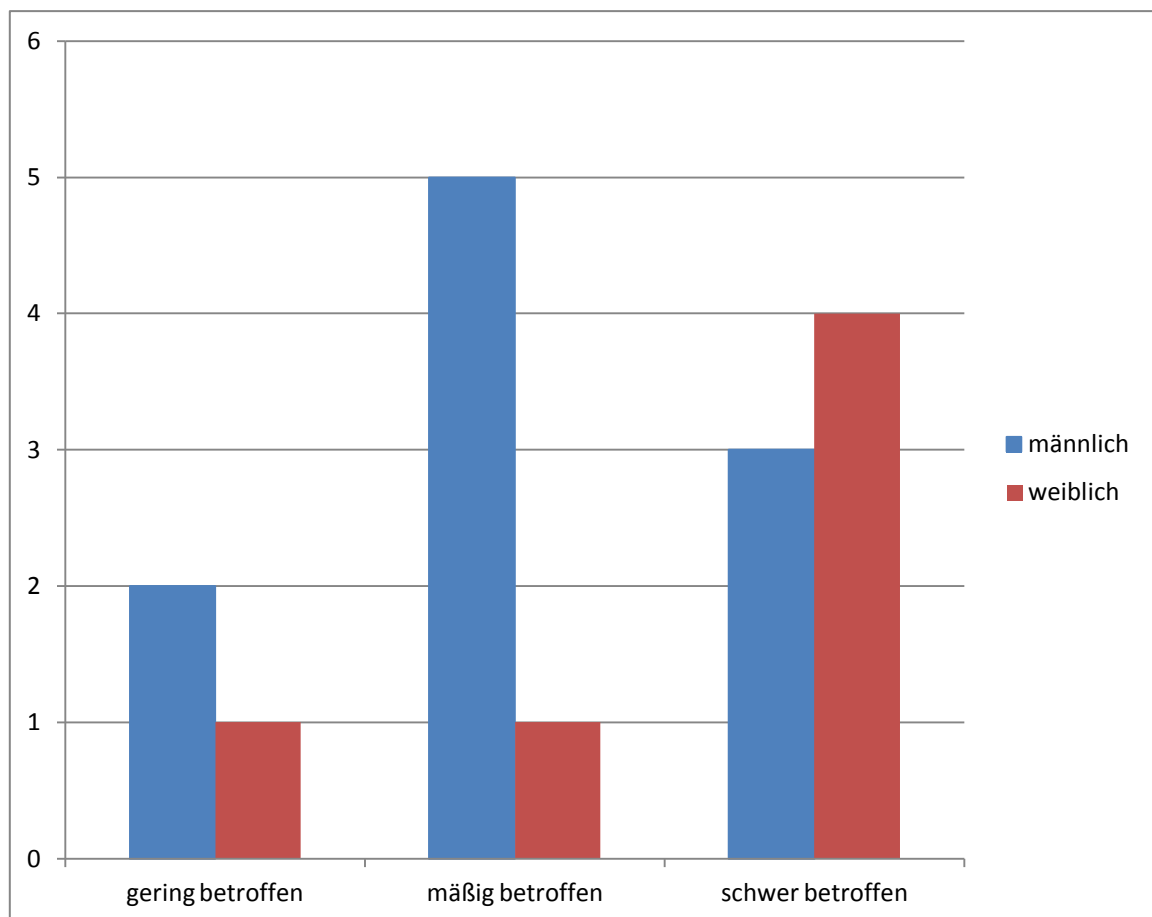


Tabelle 3: Zustand der Patienten im Februar 2013; y-Achse: Anzahl der Patienten

Insgesamt zeigte sich nur bei drei der 16 Patienten keine Mittellinienverlagerung, zwei davon gehörten bemerkenswerterweise der Gruppe der schwer Betroffenen an.

Ferner konnten sechs der 16 Patienten als mäßig betroffen eingestuft werden. 50% dieses Kollektivs wiesen einen linksseitigen Insult auf, bei den anderen 50% war die rechte Hemisphäre betroffen. Neben fünf männlichen Patienten zählte nur eine weibliche Patientin zu dieser Gruppe, die sich zudem mit einem Alter von 73 Jahren als die Älteste aller eingeschlossenen Patienten auszeichnete.

Des Weiteren zählten drei der 16 Patienten zu der Klasse der gering betroffenen Patienten. Sie hatten auf der GOS einen Wert von 4 oder mehr und boten im Barthel Index 60 oder mehr Punkte. Zwei Patienten dieser Klasse waren männlich, ein Patient weiblich. Einer der drei Patienten wies im Vergleich zu allen eingeschlossenen Patienten die kürzeste Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Symptome des Schlaganfalls und der Operation auf. Überraschend zählte zu den drei Patienten, verglichen mit allen Eingeschlossenen, auch der Patient mit der längsten Dauer bis zur operativen Therapie. Zwei der drei Patienten hatten präoperativ eine Thrombolyse erhalten, ebenso hatte bei zwei der drei Patienten eine arterielle Hypertonie vorbestanden. Weiterhin war bei zwei der Patienten sogar die dominante linke Hemisphäre von dem Schlaganfall betroffen gewesen. Ein Patient dieser Subgruppe, der in der GOS den Höchstwert 5, im Barthel-Index 90 Punkte und somit das beste Ergebnis aller Studienteilnehmer erreichte, war zudem mit 45 Jahren der Jüngste aller 16 Patienten.

In zahlreichen Studien, in denen der Nutzen der dekompressiven Kraniektomie diskutiert wird, beinhalten die Einschlusskriterien eine obere Altersgrenze der Patienten von 60 Jahren. Demnach ließ sich unser Patientenkollektiv, welches eine Altersspanne von 45 bis 73 Jahren aufwies, in zwei Subgruppen gliedern, um eine eventuell vorhandene Abhängigkeit des Grades der Erholung der Patienten von deren Alter nachweisen zu können. Zu der jüngeren Subgruppe mit einem Alter unter 60 Jahren zählten acht Patienten, also exakt die Hälfte des gesamten Patientenkollektivs. Die andere Hälfte gehörte der Gruppe der 60-jährigen oder älteren Patienten an. Beide Subgruppen umfassten jeweils fünf männliche sowie drei weibliche Patienten. Hinsichtlich der Erholung ließ sich für die jüngere Altersklasse ein durchschnittlicher Wert der GOS von 3,1 errechnen. Weiterhin erreichte diese Gruppe im Barthel-Index durchschnittlich 44 Punkte. Für die ältere Subgruppe konnte auf der GOS ein durchschnittlicher Wert von 2,3 ermittelt werden und im Barthel Index ergaben sich im Durchschnitt 16,3 Punkte. In beiden Subgruppen war jeweils ein Patient verstorben.

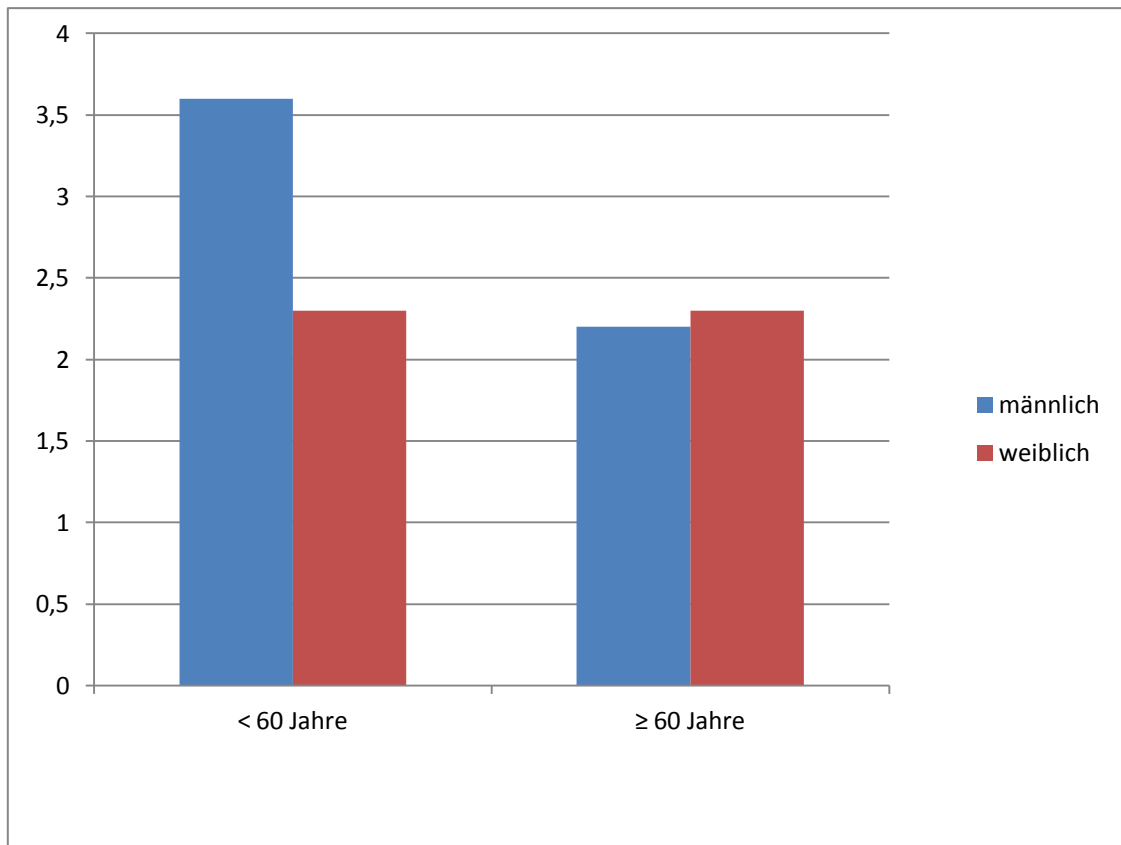


Abbildung 5: Altersabhängige Erholung der Patienten nach der GOS

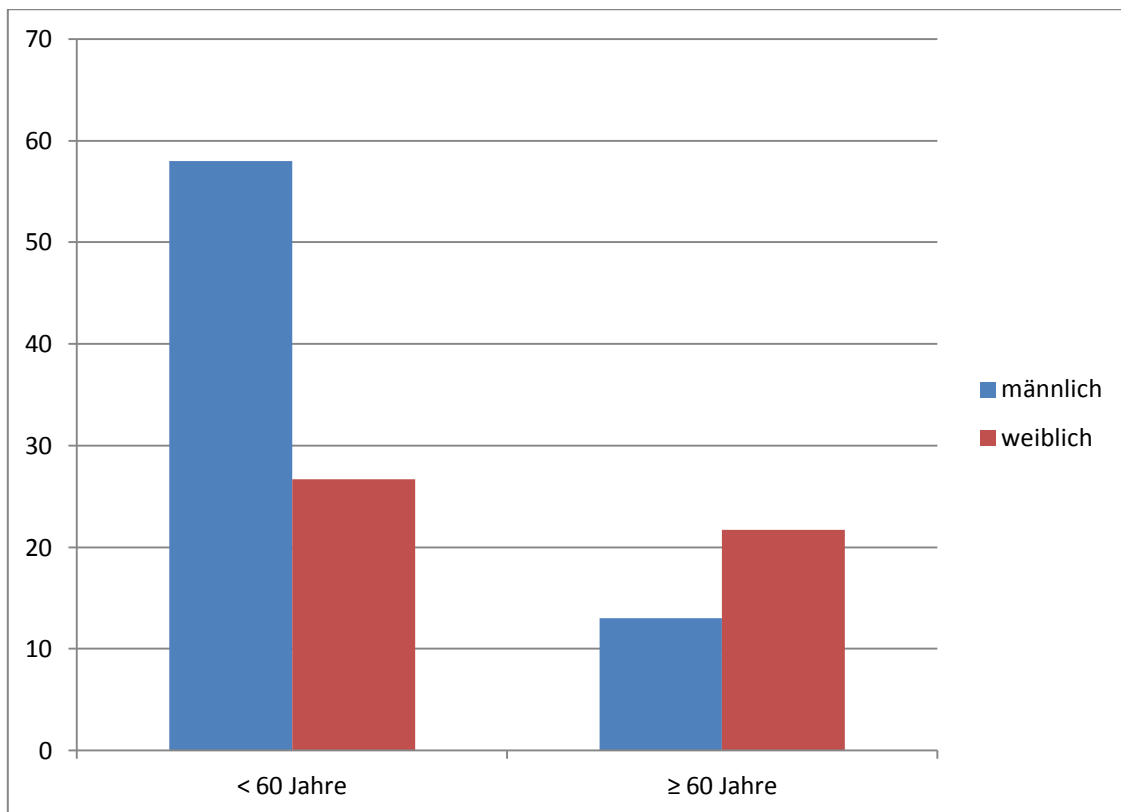


Abbildung 6: Altersabhängige Erholung der Patienten nach dem Barthel Index

3.2 Perfusionsveränderungen

3.2.1 Penumbra

Die Penumbra war definiert als die nach anterior und posterior an den ischämischen Bereich angrenzenden, jeweils 10 Grad messenden Abschnitte. In diesem Bereich wurde anhand der mittels CT-Perfusion gemessenen Werte die Durchblutungssituation vor der dekompressiven Kraniektomie mit den Werten, die nach der Operation gemessen wurden, verglichen. Innerhalb dieser Abschnitte konnte postoperativ im Vergleich zu den Werten vor der Operation ein Abfall der MTT und der Tmax sowie eine Zunahme des zerebralen Blutvolumens, CBV, und des zerebralen Blutflusses, CBF, gemessen werden (Abb. 2B). Im Detail zeigte sich ein mittlerer Abfall der MTT um 2,4 ds, der sich jedoch nicht als signifikant erwies ($p = 0,454$).

	Mittlere Differenz	95% KI	Signifikanz p
MTT	(-2,41)	(-4,28) – 9,11	0,454
Tmax	(-7,86)	(-6,90) – 22,63	0,274
CBF	15,02	(-26,54) – (-3,49)	0,014
CBV	3,86	(-7,29) – (-0,43)	0,030

Tabelle 4: prä- und postoperatives Verhältnis der Perfusionsparameter in der Penumbra

Auch die Tmax stellte mit einem mittleren Abfall um 7,8 ds keine signifikante Änderung dar ($p = 0,274$). Der CBF stieg hingegen nach der Operation signifikant um 15,0 AU an ($p = 0,014$). Ebenfalls kam es im Bereich der Penumbra postoperativ zu einer Zunahme des CBV um 3,8 AU, welche sich gleichermaßen als signifikant manifestierte ($p = 0,030$) (Tab. 4).

3.2.2 Ipsilaterale residuelle Hemisphäre

Weiter wurde die ipsilaterale Hemisphäre inklusive der Penumbra, jedoch unter Ausschluss des ischämischen Bereiches untersucht. Die Auswirkungen der

dekompressiven Kraniektomie auf die Perfusionsparameter entsprachen dem Effekt, den die Operation auf den Bereich der Penumbra allein ausübte. Somit kam es auch hier zu einem Abfall der MTT um 5,9 ds und der Tmax um 8,1 ds, der sich allerdings ebenfalls nicht als signifikant auszeichnete ($p = 0,67$ / $p = 0,68$). Ebenso konnte ein signifikanter Anstieg des CBF ermittelt werden (9,62 AU, $p = 0,037$). Auch der Wert des CBV hatte um 0,81 AU zugenommen, jedoch anders als in der Penumbra nicht signifikant ($p = 0,653$) (Tab. 5 und Abb. 7C).

	Mittlere Differenz	95% KI	Signifikanz p
MTT	-5,95	(-0,47) – 12,38	0,067
Tmax	-8,19	(-0,68) – 17,06	0,068
CBF	9,62	(-18,60) – (-0,65)	0,037
CBV	0,81	(-4,61) – 2,97	0,653

Tabelle 5: prä- und postoperatives Verhältnis der Perfusionsparameter in der ipsilateralen restlichen Hemisphäre (IRH)

3.2.3 Kontralaterale Hemisphäre

Zusätzlich wurde ein Augenmerk auf die kontralaterale, nicht direkt von dem Schlaganfall betroffene Hemisphäre (KH) gerichtet, um darzustellen, ob sich der Infarkt auch auf die abseits der ischämischen Bereiche gelegenen Hirnareale durch Änderungen der Durchblutung bemerkbar macht. Auffällig war in diesem Bereich ein hochsignifikanter Anstieg des CBF um 20,9 AU ($p = 0,006$). Ähnlich den Werten der IRH erreichten die restlichen Perfusionsparameter auch in der kontralateralen Hemisphäre keine signifikanten Abweichungen. Trotzdem konnten deutliche Tendenzen festgestellt werden. So zeigte sich erneut ein Anstieg des CBV um 3,0 AU, die MTT nahm um 3,9 ds und die Tmax um 0,6 ds ab (Tab. 6 und Abb. 7A).

	Mittlere Differenz	95% KI	Signifikanz p
MTT	(-3,92)	(-0,82) – 8,67	0,098
Tmax	(-0,67)	(-3,87) – 5,22	0,756
CBF	20,96	(-34,87) – (-7,05)	0,006
CBV	3,03	(-6,30) – 0,23	0,067

Tabelle 6: prä- und postoperatives Verhältnis der Perfusionsparameter in der kontralateralen Hemisphäre (KH)

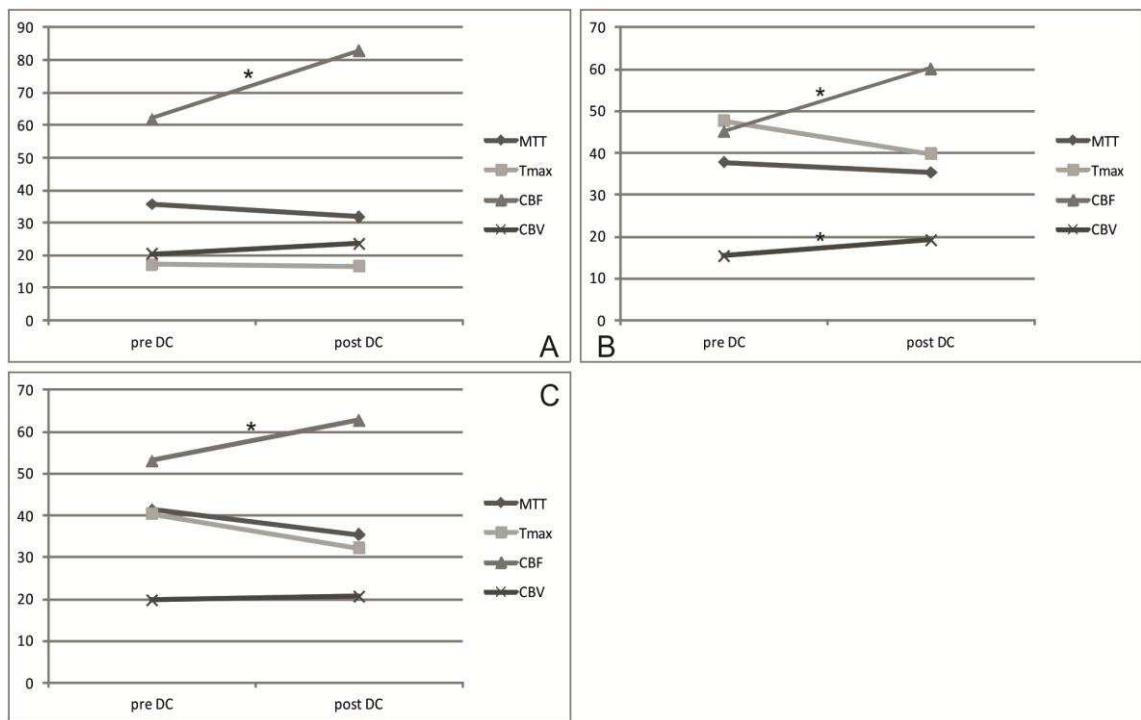


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der gemessenen Parameter vor und nach dekompressiver Kraniektomie (DK), A Kontralaterale Hemisphäre, B Penumbra, C Ipsilaterale residuelle Hemisphäre; Zeitangabe auf der y-Achse für MTT und Tmax in Dezisekunden, für CBV und CBF als relative Einheiten in *arbitrary Units*

4 Diskussion

Die wissenschaftliche Debatte um den Einsatz der DC im Rahmen der Schlaganfalltherapie ist bei Weitem nicht abgeschlossen und wird weiterhin lebhaft geprüft. Selbst innerhalb der Gruppe der Befürworter der DC bestehen nach wie vor viele offene Fragen, am offensichtlichsten ist hier die Frage nach einer Altersgrenze sowie des Zeitpunktes der Kraniektomie [33, 34]. Weitere diskutierte Aspekte sind die Technik der DC, eine adjuvante medikamentöse Therapie und der Einsatz einer Hirndruckmessung respektive Liquordrainage.

Die drei europäischen Studien HAMLET, DESTINY und DECIMAL untersuchten in dem Zeitraum von einem Jahr die Erholung von Patienten nach dekompressiver Kraniektomie im Vergleich zu konservativ therapierten Patienten [35-37]. Alle drei Analysen kamen zu dem einheitlichen Ergebnis, dass ein deutlicher Nutzen der operativen Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion der Mortalität von über 50 % besteht [38].

Neben der postoperativen Genesung der Patienten spielt aber auch die Beobachtung der pathophysiologischen Vorgänge im Gehirn eine bedeutende Rolle. Durch neu gewonnene Erkenntnisse in diesem Bereich können nicht nur therapeutische Optionen erweitert und optimiert werden, sondern auch eine weitere Senkung der Morbidität und der Mortalität erzielt werden.

Im Hinblick auf die Beurteilung des pathophysiologischen Hintergrundes des Schlaganfalls stellt sich die Frage nach den geeigneten diagnostischen Mitteln. Neueste Untersuchungen über den Nutzen engmaschiger Hirndruckmessung zur Verlaufsbeurteilung des Schlaganfalls sowie auch des Schädel-Hirn-Traumas ergaben keine überzeugenden Ergebnisse und verwiesen viel mehr auf die radiologische Diagnostik [39, 40]. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, den Fokus auf die Perfusion des von dem Infarkt betroffenen sowie nicht betroffenen Gewebes zu legen. Vorausgehende Studien über zerebrale Perfusionsänderungen bei malignem Infarkt legten bereits mithilfe der cCT - Perfusion die Parameter CBV und CBF als die relevanten Unterscheidungsmarker zwischen dem ischämischen Gewebe und der Penumbra nahe [41, 42].

Diese Erkenntnis entspricht den Ergebnissen der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie, in der jedoch zusätzlich erforscht wurde, welche Auswirkungen die

dekompressive Kraniektomie auf diese Werte hat. Amorim et al. beschäftigten sich ebenfalls mit dem Einfluss der Operation auf die zerebralen Perfusionsparameter. Den Ergebnissen zufolge kam es postoperativ zu einer signifikanten Verminderung der MTT in der Penumbra und der kontralateralen Hemisphäre und zu einem Anstieg des CBF im gesamten Zerebrum. Allerdings konnte keine Verbesserung von MTT oder CBV innerhalb der ipsilateralen Hemisphäre unter Aussparung der Penumbra beobachtet werden [43].

Etwas anders stellen sich unsere Ergebnisse dar. Demnach wurde postoperativ im Vergleich zu den Werten vor der Durchführung der dekompressiven Kraniektomie eine signifikante Zunahme des zerebralen Blutflusses in der Penumbra, dem Bereich der ipsilateralen Hemisphäre unter Aussparung der Ischämiezone (IRH) und der kontralateralen Hemisphäre (KH) beobachtet. Zudem stellte sich ein signifikanter Anstieg des zerebralen Blutvolumens in der Penumbra dar. Übereinstimmungen unserer Ergebnisse fanden sich mit denen einer Studie von Bendszus et al. aus dem Jahr 2003, die in einem Fallbericht nach dekompressiver Kraniektomie einen Anstieg von CBF und CBV in der Penumbra beobachteten, jedoch keine pathophysiologische Erklärung lieferten [31]. Unserer Ansicht nach ist dieser Prozess höchstwahrscheinlich durch die postoperativ einsetzende Normalisierung der Autoregulation zu erklären, nachdem präoperativ eine druckinduzierte Minderperfusion außerhalb der Grenzen der Autoregulation vorgelegen hatte. Untermauert wird diese Annahme durch eine von d'Esterre et al. im Jahr 2012 veröffentlichte Studie, welche die Veränderung des zerebralen Blutvolumens bis zu sieben Tage nach Auftreten des Hirninfarktes untersuchte und beschrieb, dass der Verlust der zerebralen Autoregulation in minderperfundiertem Gewebe zu einem stetigen lokalen Abfall des CBV führte [44]. Überdies existiert eine Vielzahl von Publikationen, die einen Zusammenhang zwischen der zerebralen Autoregulation und dem intrazerebralen Druck darlegen, wie Czosnyka et al., die in ihrer Arbeit die Beeinträchtigung der Autoregulation durch einen hohen intrakraniellen Druck erläuterten [45].

Die in der Studie von Amorim et al. festgestellte verbesserte MTT im Bereich der Penumbra und der kontralateralen Hemisphäre lässt sich mit unseren Ergebnissen nur begrenzt vergleichen. Es zeigte sich zwar in allen untersuchten Bereichen tendenziell ein postoperativer Abfall der MTT, dieser war jedoch allseits als nicht signifikant zu werten.

Dass die MTT trotzdem als bedeutender Perfusionsparameter anzusehen ist, geht aus mehreren Studien hervor, die diesen Parameter als geeigneten Schwellenwert zur Ermittlung der Penumbra darstellten. Demnach spiegelt eine im Vergleich zur Gegenseite relative MTT-Verlängerung von mehr als 145% das Risikogewebe der Penumbra wider. Ebenso wird das CBV als Surrogatparameter für den irreversibel geschädigten Infarktkern verwendet. Dabei liegt der aus zahlreichen Studien übereinstimmende Schwellenwert des CBV, welcher der prädiktiven Bestimmung des irreversibel geschädigten Infarktkerns dienen soll, bei 2,0 ml/100g [46, 47]. Diese Werte ließen sich aus unseren Untersuchungen nicht ermitteln, da wir relative Einheiten für das CBF und CBV verwendeten.

Bei Patienten mit einem großflächigen Hirninfarkt werden immer wieder neurologische Defizite beobachtet, die die neurologisch zu erwartenden Funktionsausfälle überschreiten, welche in dem von der Ischämie betroffenen Hirnareal lokalisiert sein sollen [48]. Es existieren diverse Erklärungsansätze, die die Anreicherung toxischer Metabolite, das Vorhandensein eines Hydrozephalus oder eine globale Hypoperfusion postulieren. Wir beobachteten in unserer Studie Perfusionsänderungen, die auch abseits des ischämischen Areals auszumachen waren. So konnte man in der kontralateralen Hemisphäre präoperativ hohe Werte der MTT (35,7 ds) sowie postoperativ eine tendenzielle Reduktion der MTT und einen signifikanten Anstieg des CBF erkennen. Diese Veränderungen sogar in von der Ischämie entfernt liegenden Arealen, vermutlich ausgelöst durch den präoperativen Druckanstieg und den postoperativen Anstieg des zerebralen Perfusionsdruckes, könnten eine mögliche Erklärung für die neurologischen Defizite, die funktionell den Bereich der Ischämie überschreiten, darstellen.

Eine weitere Folge des durch den Schlaganfall hervorgerufenen erhöhten intrazerebralen Druckes könnte sich in einer Obstruktion des venösen Abflusses äußern. Dies könnte wiederum eine venöse Stauung bewirken und weitere sogenannte Stauungsinfarkte verursachen. Bereits in mehreren vorausgegangenen Analysen wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhtem intrazerebralen Druck und einem Anstieg des zerebralen venösen Druckes aufgedeckt. Es wurde postuliert, dass der ICP den effektiven venösen Abflussdruck repräsentiert [49]. Osterholm et al. verwiesen in ihrer Studie auf die obstruktive Wirkung des erhöhten intrakraniellen Druckes auf die dünnen venösen Gefäßwände mit der Folge der venösen Stauung [50].

Die Ergebnisse der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie belegen diese Hypothese jedoch nicht, da kein Anhalt dafür vorliegt, der auf eine Abnahme des

venösen Abflusses bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall hinweist. Vielmehr lassen die vorliegenden Ergebnisse niedrige Werte des CBV vor der durchgeführten dekompensiven Kraniektomie und nach der Druckentlastung einen Anstieg des zerebralen Blutvolumens erkennen. Die ebenfalls beobachteten niedrigen präoperativen Werte des zerebralen Blutflusses und die postoperative Zunahme des CBF weisen eher auf eine durch den erhöhten intrakraniellen Druck bedingte Beeinträchtigung des arteriellen Zuflusses hin, die mit einem insgesamt reduzierten Blutvolumen im Bereich der Penumbra einhergeht. Diese Beobachtung entspricht der Auffassung von Kashif et al., nach der ein Abfall der Werte des CBF durch einen Anstieg des intrakraniellen Druckes im Falle des Versagens der zerebralen Autoregulation resultiert [51].

Einschränkungen des arteriellen Zuflusses müssten sich jedoch auch in einer Änderung der Tmax widerspiegeln, da dieser Wert vorherrschend abhängig von den Effekten des Zuflusses ist. Es lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse postoperativ im Vergleich zu den Werten vor der Operation in allen untersuchten Bereichen eine leichte Abnahme der Tmax ausmachen. Daraus lässt sich ableiten, dass ein geringerer arterieller zerebraler Zufluss und somit verminderter zerebraler Perfusionsdruck durch einen Anstieg der Tmax widerspiegelt wird und die postoperative Abnahme der Tmax Ausdruck des reduzierten intrazerebralen Druckes ist. Calamante et al. zufolge liegt ein Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der Tmax und einer Minderperfusion des Gehirns in der Akutsituation des Schlaganfalls vor [52]. Jedoch stellte sich die in unserer Studie beobachtete Abnahme der Tmax in allen Bereichen als nicht signifikant heraus, zudem kann durch die fehlenden Werte vor dem Auftreten des Schlaganfalls formell kein Vergleich zwischen den Werten der Tmax vor und nach dem Schlaganfall vorgenommen werden.

Es ist weiterhin davon auszugehen, dass eine druckinduzierte Reduktion von CBV und CBF in der Penumbra und dem benachbarten Gewebe mit dem klinischen Zustand der untersuchten Patienten korreliert. Gestützt wird diese Annahme von der Beobachtung, dass sich der neurologische Zustand der Patienten nach einer druckentlastenden Kraniektomie rasch verbessert. Diese Beobachtung wurde unter anderem in den drei bereits erwähnten europäischen Studien HAMLET, DESTINY und DECIMAL über die dekompensive Kraniektomie als Therapie des malignen Mediainfarktes festgehalten, die 2007 zu einer zusammenfassenden Analyse vereint wurden. In der Analyse wurde aufgezeigt, dass die Operation nicht nur eine Senkung der Mortalität, sondern auch eine

Erhöhung der Anzahl der Patienten bewirkte, die sich postoperativ wünschenswert erholten [53].

Die Senkung der Mortalität sowie der Morbidität stellen zwei getrennt zu betrachtende, gewünschte Auswirkungen der dekompressiven Kraniektomie bei Patienten mit malignem Mediainfarkt dar. Höchstwahrscheinlich wird die Reduktion der Mortalität dadurch erreicht, dass die bereits beschriebene lebensbedrohliche Herniation des Gehirns im sogenannten Tentoriumschlitz durch eine Druckentlastung verhindert wird [54]. Zu dem gleichen Schluss kamen auch Rieke et al. Sie verglichen in ihrer Studie Patienten mit einem raumfordernden Hirninfarkt, die entweder konservativ oder chirurgisch therapiert wurden. In ihren Ergebnissen offenbarte sich in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten eine Mortalität von 76%, demgegenüber war die Sterblichkeitsrate des chirurgisch therapierten Patientenkollektivs mit nur 35% deutlich niedriger. Diesen Umstand führen die Autoren deckungsgleich mit unserer These auf den hinsichtlich der Herniation präventiven Effekt der dekompressiven Kraniektomie zurück [55].

Bei der Senkung der Morbidität hingegen spielt mutmaßlich eine Verbesserung der Durchblutungssituation der Penumbra, aber auch des restlichen Hirngewebes, eine Rolle, wodurch ein weiterer Untergang von Gewebe verhindert werden kann. In einer Studie aus dem Jahre 2004 wurde dieser Zusammenhang zwischen dem klinisch-neurologischen Zustand des Patienten nach Dekompression und der verbesserten postoperativen zerebralen Durchblutungssituation anhand von transkraniellen Doppleruntersuchungen nachgewiesen [56]. Dieser Zusammenhang könnte auch den in zahlreichen wissenschaftlichen Studien beschriebenen unterschiedlichen Nutzen der dekompressiven Kraniektomie in Abhängigkeit von dem Alter der Patienten erklären. Die Tatsache, dass ältere Patienten sich deutlich schlechter von der Operation erholen als jüngere wurde bereits mehrfach dargelegt, meist fehlt jedoch eine nachvollziehbare Erklärung [43, 57].

Auch in unserer Studie wurde deutlich, dass 60-jährige oder ältere Patienten im Vergleich zu der jüngeren Subgruppe auffallend niedrige Werte auf der GOS und im Barthel Index aufweisen. Eine mögliche Ursache für diese Resultate könnte darin liegen, dass ältere Patienten über eine geringere zerebrovaskuläre Reservekapazität mit einem insgesamt reduzierten zerebralen Blutfluss und vermindertem zerebralen Blutvolumen verfügen. Dieser Umstand führt dazu, dass auch nach der Druckentlastung durch die fehlenden zerebrovaskulären Reserven die Durchblutung des Hirngewebes

nur langsam wieder hergestellt wird, so dass die Gefahr des weiteren Zelluntergangs deutlich größer ist als bei jüngeren Patienten mit ausreichender Reservekapazität. Alles in allem führen die genannten Vorgänge bei älteren Patienten zu einer schlechteren klinischen Erholung. Arnold et al. erläuterten die Verminderung des CBF auch in abseits des Infarktes liegendem Gewebe anhand einer Ausschüttung vasoaktiver Substanzen wie Noradrenalin und Serotonin, die zu einer Vasokonstriktion führten und somit den Blutfluss behinderten und herabsetzten [58].

Der Nutzen der Kraniektomie zur Therapie des Schlaganfalls wurde auch bei anderen Indikationen untersucht. Schirmer et al. fanden einen positiven Effekt der entlastenden Operation hinsichtlich der postoperativen Erholung von Patienten mit einer schweren Subarachnoidalblutung [59].

Neben dem malignen Mediainfarkt und der Subarachnoidalblutung können zahlreiche weitere Prozesse einen erhöhten intrazerebralen Druck zur Folge haben. So stellen die Kompression und Herniation des Hirngewebes als Endresultat des zu hohen Druckes die häufigste Todesursache schwerer bakterieller Meningitiden dar. Baussert et al. beschrieben einen Fall einer jungen Patientin mit einer bakteriellen Meningitis, die zunächst eine konservative Behandlung mit dem Ziel der Drucksenkung erhalten hatte und schließlich kraniektomiert wurde. In diesem Fallbeispiel wurde nochmals deutlich, dass auch bei anderen Indikationen die operative Therapie das aktuell bestwirksame drucksenkende Verfahren darstellt [60].

Ferner wurde schon zu der Zeit, als die dekompressive Kraniektomie noch kein etabliertes therapeutisches Verfahren darstellte und auch weitere drucksenkende Therapieoptionen nur unzureichend erforscht waren, erkannt, dass die Todesfolge des malignen Infarktes in direkter Verbindung mit einem massiv erhöhten intrakraniellen Druck steht [61].

Hinsichtlich des Nutzens der dekompressiven Kraniektomie bezüglich des Gesundheitszustandes der Patienten wurden im Rahmen dieser Studie die prä- sowie postoperativen Werte der GCS bestimmt. Es stellte sich heraus, dass es dem errechneten Median zufolge postoperativ bei den dekomprimierten Patienten zu einer leichten Besserung des Gesundheitszustandes kam. Dies spricht für einen positiven Nutzen der Operation. Da die Werte der GCS allein nicht aussagekräftig genug sind und der direkte postoperative Zustand des Patienten keine Informationen über seine langfristige gesundheitliche Erholung und die Bewältigung des Alltages beinhaltet, wurde

zusätzlich der jeweilige Zustand der eingeschlossenen Patienten mithilfe des Barthel-Indexes sowie der GOS eingestuft und bewertet.

Des Weiteren wurde das gesamte Patientenkollektiv in drei Untergruppen eingeteilt, die sich nach dem Grad der Erholung richteten und der besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse dienen. Somit ergaben sich die Klassen der gering Betroffenen, der mäßig sowie schwer Betroffenen. Der Subgruppe der schwer betroffenen Patienten gehörte mit 44% fast die Hälfte der untersuchten Patienten an. Diese Beobachtung korreliert mit den Ergebnissen der DECIMAL-Studie, nach denen der Vergleich zwischen konservativ und operativ therapierten Patienten zwar eine niedrige Mortalität der operierten Patienten aufdeckte, diese jedoch im Vergleich zu den konservativ behandelten ein schlechteres *Outcome* aufwies [36]. Nach den Ergebnissen der HAMLET-Studie kam es bei den operativ therapierten Patienten zu einer besseren Erholung als bei der medikamentös behandelten Subgruppe, jedoch erwiesen sich diese Beobachtungen als nicht signifikant [37]. Beide Studien zeigten hingegen einheitlich eine signifikante Verminderung der Mortalität auf. Da wir uns in unserer Studie auf die retrospektive Auswertung von Patienten konzentriert haben, die eine dekompressive Kraniektomie erhalten hatten, verfügen wir über keinerlei Daten von Patienten, die rein medikamentös behandelt wurden und als Vergleich dienen könnten. Daher lässt sich anhand unserer Daten keine vergleichende Aussage über die Auswirkung der Operation auf die Mortalität treffen. Es lässt sich lediglich festhalten, dass im postoperativen Zeitraum von zwei Jahren zwei der 16 Patienten verstarben.

Zu der Subgruppe der mäßig betroffenen Patienten zählten wir 38% unserer Patienten. Genau die Hälfte dieser Patienten wiesen einen Mediainfarkt in der dominanten, linken Hemisphäre auf, was nicht mit der in anderen Studien häufig ermittelten Beobachtung korreliert, dass ein Schlaganfall der dominanten Hemisphäre einen deutlich schlechteren Gesundheitszustand zur Folge hat. Eine mögliche Erklärung für diese, unseren Ergebnissen nicht entsprechenden Beobachtung, liefert eine Studie aus den USA. Diese beinhaltete, dass die linke Hemisphäre einen höheren metabolischen Umsatz aufwies als die rechte. Dadurch rief eine Minderdurchblutung der linken Hemisphäre schwerwiegendere funktionelle Einbußen hervor und führte demzufolge zu einer schlechteren Erholung der Patienten [62].

Demgegenüber steht die Behauptung, dass Patienten mit einem Schlaganfall der rechten Hemisphäre langfristig gesehen eine ungünstige Erholung erkennen lassen. Das könnte daran liegen, dass die Symptome, die ein Infarkt der rechten Hemisphäre hervorruft,

eher fehlinterpretiert oder erst später erkannt werden und sich somit die Zeit bis zu dem Beginn der Therapie verzögert. Außerdem wird in einer Studie zu diesem Thema postuliert, dass die Schweregradeinteilungen des Schlaganfalls sich hauptsächlich an den Symptomen orientieren, die ein Schlaganfall der linken Hemisphäre auslöst und es daher durch die weitverbreitete Orientierung an diesen Schweregradeinteilungen bei der Diagnosestellung häufig zu Fehleinschätzungen kommt.

Interessant gestaltet sich auch der Blick auf den Einfluss der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der dekompressiven Kraniektomie. 19% der in unsere Studie eingeschlossenen Patienten gingen als nur gering betroffen aus unseren Analysen hervor. Erstaunlicherweise zählte zu diesem Patientenkollektiv einerseits der Patient, der im Vergleich zu den anderen Patienten innerhalb der kürzesten Zeitspanne nach dem Beginn der Symptome, nämlich nach drei Stunden, operiert wurde. Andererseits befand sich unter diesem Kollektiv auch der Patient, bei dem mit 72 Stunden die längste Zeitspanne zwischen dem Symptombeginn und der Operation zu ermitteln war. Diese Beobachtungen könnten zu dem Schluss führen, dass die Zeitspanne bis zu der Durchführung der Operation weniger entscheidend ist, als bisher angenommen.

Das Gegenteil belegt jedoch die zusammenfassende Analyse der drei Studien DECIMAL, DESTINY und HAMLET. Aus ihr geht hervor, dass die dekompressive Kraniektomie dann einen gewünschten Effekt hinsichtlich der Mortalität und Morbidität hervorruft, wenn sie bereits innerhalb von 48 Stunden nach dem Beginn der Symptome durchgeführt wird [53]. Allerdings befasste sich die DECIMAL-Studie ausschließlich mit Patienten, die innerhalb von 30 Stunden operiert worden waren. Auch in die DESTINY-Studie wurden lediglich Patienten eingeschlossen, deren Zeitspanne bis zu der operativen Therapie maximal 36 Stunden betragen hatte, sodass diese beiden Studien hinsichtlich längerer Zeitspannen über 48 Stunden nicht aussagekräftig sind.

Im Detail wurde sich mit dem zeitlichen Einfluss auf das postoperative *Outcome* der Patienten im Rahmen der HAMLET-Studie befasst. Hofmeijer et al. analysierten, welcher Nutzen sich durch die Kraniektomie ergab, wenn sie 96 Stunden nach dem Beginn der Symptome durchgeführt wurde. Im Vergleich zu der bereits innerhalb von 48 Stunden veranlassten Operation konnte bei einer operativen Intervention nach 96 Stunden ebenfalls eine Senkung der Mortalität nach 12 Monaten beobachtet werden. Es ließ sich jedoch kein Vorteil hinsichtlich des postoperativen Gesundheitszustandes der Patienten ermitteln [37].

Somit ist davon auszugehen, dass die Zeitspanne durchaus eine gewisse Rolle spielt und die Auswirkungen der Operation auf den klinischen Zustand des Patienten umso günstiger ausfallen, je früher die Operation stattfindet. Dies stellt gleichzeitig eine Grenze unserer Studie dar, da die Zeitangaben im Zuge der retrospektiven Auswertung der Daten den Akten entnommen wurden und diese Angaben sich in vereinzelt Akten ungenau darstellten. Es lässt sich jedoch feststellen, dass eine Operation in erster Linie nicht die geeignete Therapie für eine bereits vorliegende massive Hirnschwellung ist. Vielmehr besteht die Schwierigkeit darin, den Beginn einer Schwellung frühzeitig zu erfassen, um eine weitere zu erwartende Progredienz zu verhindern. Dafür sind engmaschige klinische und kraniale computertomographische Kontrollen erforderlich. Nach wie vor komplex bleibt auch die Frage, bis zu welchem Alter Patienten tatsächlich langfristig von einer operativen Therapie profitieren und ob über 60-jährige Patienten mit einem malignen Mediainfarkt die Möglichkeit haben, nach einer erfolgreich abgelaufenen Operation das alltägliche Leben bestreiten zu können. Zunächst lässt sich feststellen, dass zu der Subgruppe der nur gering betroffenen Patienten der jüngste Patient des gesamten Patientenkollektivs mit einem Alter von 45 Jahren zählte. Dieser Patient wies ferner mit dem Höchstwert auf der GOS und 90 Punkten im Barthel Index das beste Ergebnis aller Patienten auf. Diese Feststellung spricht dafür, dass jüngere Patienten postoperativ generell günstigere Langzeitergebnisse bezüglich der gesundheitlichen Erholung sowie der Selbstständigkeit in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben erzielen als ältere Patienten. Die Metaanalyse der drei europäischen Studien HAMLET, DESTINY und DECIMAL stimmt im Grunde mit dieser Auffassung überein, denn sie beschrieb die positiven Auswirkungen der frühzeitig durchgeführten dekompressiven Kraniektomie sowohl auf die Mortalität als auch auf die postoperative gesundheitliche Erholung der jüngeren Patienten [53]. Jedoch fehlt in allen drei Studien die Gegenüberstellung zu der älteren Generation, denn die obere Altersgrenze der Patienten betrug maximal 60 Jahre.

Interessanter ist jedoch unter Berücksichtigung des demographischen Wandels und der immer älter werdenden Bevölkerung, ob eine operative Therapie eines malignen Mediainfarktes auch bei den älteren Patienten von Nutzen ist. Aus diesem Grund haben Jüttler et al. im Jahre 2011 eine zweite Fassung der DESTINY- Studie entwickelt, in der ausschließlich über 60-jährige Patienten mit der Fragestellung untersucht werden, ob eine frühe Hemikraniektomie nach einem malignen Mediainfarkt die Mortalität reduziert ohne die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden körperlichen und

alltäglichen Beeinträchtigungen zu erhöhen [63]. Die Ergebnisse dieser Studie stehen bislang noch aus.

Dadurch, dass die Einschlusskriterien unserer Studie keine Altersgrenze beinhalteten, ergab sich zur weiteren Vertiefung dieser Fragestellung die Möglichkeit, unser Patientenkollektiv in zwei Subgruppen zu unterteilen. Eine umfasste die jüngeren Patienten unter 60 Jahren, die andere wurde von den 60-jährigen oder älteren Patienten gebildet. Insgesamt betrachtet erzielte das jüngere Kollektiv erneut deutlich bessere Werte auf der GOS und in dem Barthel-Index. Besonders markante Unterschiede waren bei den Werten des Barthel-Indexes zu beobachten, was die Annahme stützt, dass jüngere Patienten mit einem Mediainfarkt sich nach der dekompressiven Kraniektomie langfristig gesehen gesundheitlich besser erholen und die alltäglichen Aufgaben wieder selbständiger bewältigen können als ältere Patienten. Eine mögliche Ursache für die schlechtere Erholung älterer Patienten wurde bereits im Zusammenhang mit einer altersbedingt geringeren zerebrovaskulären Reservekapazität aufgeführt. Zu berücksichtigen ist jedoch auch, dass ältere Patienten teilweise unter zahlreichen Begleiterkrankungen leiden, die sich eventuell durch die Beeinträchtigungen des Schlaganfalls zusätzlich noch verschlechtern können. Zusätzlich könnte auch ein grundsätzlicher Behandler-Bias vorliegen, wonach junge Patienten früher aggressiver therapiert werden und ältere Patienten erst operiert werden, wenn bereits eine massive Hirnschwellung vorliegt. Andererseits verfügt das Hirngewebe bei älteren Patienten durch die im Alter zunehmende Hirnatrophie über einen größeren Ausdehnungsspielraum, so dass eine Operationsindikation seltener vorliegen müsste als bei jüngeren Patienten, bei denen der Hirndruck vergleichsweise schneller ansteigt.

Nach den Resultaten unserer Studie waren es bei den jüngeren Patienten die Männer, die sowohl auf der GOS als auch im Barthel Index günstigere Werte erreichten, während es sich unter dem älteren Kollektiv genau umgekehrt darstellte, bei dem die besseren Erfolge bei den Frauen zu verzeichnen waren. Dieses Resultat könnte jedoch respektive der insgesamt eher geringen Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten zum Teil dadurch beeinflusst sein, dass eine weibliche Patientin unter 60 Jahren und ein männlicher Patient, der den älteren Patienten angehörte, verstorben waren.

Neben der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten lassen sich weitere Limitationen unserer Studie einräumen. Zur Auswertung der postoperativen klinischen Erholung der Patienten fehlte ein vergleichbares Patientenkollektiv, welches rein medikamentös

behandelt wurde. Außerdem wäre hinsichtlich der Beurteilung der längerfristigen Erholung der Patienten neben den durchgeführten telefonischen Interviews ein etwa zu dem Zeitpunkt durchgeführtes ergänzendes Kontroll-Perfusions-cCT aussagekräftiger gewesen. Eine weitere Grenze unserer Studie ist die Angabe der beiden bedeutendsten Perfusionsparameter, des CBV und CBF, in relativen anstelle von absoluten Messeinheiten. Mithilfe der absoluten Messeinheiten wären die Ergebnisse universell mit anderen Studienergebnissen vergleichbar gewesen.

5 Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser Dissertation bestand darin, die Auswirkungen der dekompressiven Kraniektomie auf die zerebrale Perfusion bei malignem Mediainfarkt darzulegen und eine eventuelle Korrelation zwischen der cCT-Perfusion und der klinischen Erholung der Patienten aufzudecken.

In der Tat ließ sich eine Veränderung der Durchblutungssituation durch die Operation feststellen. Demnach zeigte sich eine postoperative Verbesserung der Perfusion, was am ehesten auf den durch den druckentlastenden Effekt der Kraniektomie sinkenden intrakraniellen Druck und damit den verminderten Druck auf die Gefäße zurückzuführen ist. Die Perfusionsänderungen wurden nicht nur innerhalb der Penumbra, sondern auch in von dem ischämischen Bereich weiter entfernt liegendem Gewebe bis hin zur kontralateralen Hemisphäre festgestellt. Dieses Phänomen führen wir auf eine allgemeine Normalisierung der Autoregulation durch die Operation zurück. Weiterhin kann man davon ausgehen, dass es gerade durch die verbesserte Durchblutungssituation in der Penumbra, die anhand der postoperativ erhöhten Werte des CBF und des CBV nachgewiesen wurden, rasch auch zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten kommt. Dies besagt, dass eine Korrelation zwischen den mittels der cCT-Perfusion gemessenen Werte und der beobachteten klinischen Erholung der Patienten besteht.

Hinsichtlich des Nutzens der dekompressiven Kraniektomie ergab sich unmittelbar nach der Operation eine leichte Besserung des klinischen Zustandes der eingeschlossenen Patienten, die anhand der Glasgow Coma Scale ermittelt wurde.

Insgesamt zählte allerdings nahezu die Hälfte der Patienten zu der Subgruppe, die als schwer betroffen eingestuft wurde, was mit dem Ergebnis zahlreicher Studien korreliert, dass durch die Operation zwar das Mortalitätsrisiko drastisch sinkt, die Anzahl der schwer behinderten Überlebenden jedoch ansteigt. Da diese Studie keine vergleichende Patientengruppe enthält, die medikamentös anstatt operativ therapiert wurde, kann man anhand der vorliegenden Ergebnisse keine vergleichende Aussage darüber treffen, ob sich die Patienten ohne die Durchführung der Operation besser erholten hätten. Es lässt sich jedoch vermuten, dass die Patienten aufgrund des Einschlusskriteriums eines raumfordernden, also bereits fortgeschrittenen Mediainfarktes ohne die Operation eine deutlich schlechtere Prognose gehabt hätten.

Es offenbarte sich allerdings, gemäß den Ergebnissen zahlreicher weiterer Studien, ein langfristig besseres klinisches Ergebnis für die jüngeren, unter 60-jährigen Patienten nach der dekompressiven Kraniektomie. Dies lässt sich unter anderem mit den altersbedingten physiologischen Veränderungen der Perfusion erklären.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die cCT-Perfusion ein geeignetes Verfahren darstellt, um die Auswirkungen der dekompressiven Kraniektomie auf die Durchblutungssituation der Penumbra zu erfassen. Gleichzeitig ist es gelungen, den Nutzen der Operation hinsichtlich des klinischen Zustandes der Patienten zu ermitteln und zu erfahren, dass eine Korrelation zwischen der Besserung der Perfusion und dem klinischen Zustand der Patienten besteht.

Diese Erkenntnis gemeinsam mit der Beobachtung einer höchstwahrscheinlich durch die Perfusionsänderung bedingten klinischen Besserung der Patienten führt zu dem Schluss, dass eine frühe dekompressive Kraniektomie bei Patienten mit einem malignen Mediainfarkt indiziert ist.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Gupta, R., et al., *Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 539-43.
2. Mag. Franz Schubert and A.U.P.D.W. Lalouschek, *Schlaganfall*, in *Klinische Neuropsychologie*, M.D.G.P. Priv. Doz. Dr. Johann Lehrner, Prim. Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Fertl, Prof. Dr. Wilhelm Strubreither, O. Univ.-Prof. Dr. Ilse Kryspin-Exner, Editor 2011, Springer Vienna: Wien. p. pp 345-356.
3. Zhang, Y., et al., *The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review*. Stroke Res Treat, 2012. **2012**: p. 436125.
4. Pi, Y., et al., *Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke in 1530 patients*. J Clin Neurosci, 2012. **19**(10): p. 1363-8.
5. Kraft, P., et al., *[Acute ischemic stroke. New approaches to antithrombotic treatment]*. Nervenarzt, 2012. **83**(4): p. 435-49.
6. Trenkler, J., *[Acute ischemic stroke. Diagnostic imaging and interventional options]*. Radiologe, 2008. **48**(5): p. 457-73.
7. Sorensen, A.G. and H. Ay, *Transient ischemic attack: definition, diagnosis, and risk stratification*. Neuroimaging Clin N Am, 2011. **21**(2): p. 303-13, x.
8. Schramm, P., *[CT diagnosis in acute cerebral ischemia]*. Radiologe, 2005. **45**(5): p. 420, 422-9.
9. Hoppe, U.C., *[Cardiologic diagnostics after stroke: what is really important?]*. Internist (Berl), 2009. **50**(11): p. 1210-7.
10. Chen, C.C., D.Y. Cho, and S.C. Tsai, *Outcome of and prognostic factors for decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction*. J Clin Neurosci, 2007. **14**(4): p. 317-21.
11. Cho, D.Y., T.C. Chen, and H.C. Lee, *Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction*. Surg Neurol, 2003. **60**(3): p. 227-32; discussion 232-3.
12. Krmptotic-Nemanic, J., *[Anatomy, variations and malformations of the vessels of the head and neck region (author's transl)]*. Arch Otorhinolaryngol, 1978. **219**(1): p. 1-91.
13. Hacke, W., *Neurologie*. Vol. 13. 2010, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
14. Ahlhelm, F.J., et al., *[Stroke]*. Radiologe, 2006. **46**(10): p. 905-17; quiz 918.
15. Hermann, D.M.e.a., *Vaskuläre Neurologie- Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz*2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
16. Weih, M., et al., *[Risk factors in ischemic stroke. Review of evidence in primary prevention]*. Nervenarzt, 2004. **75**(4): p. 324-35.
17. Rosenberg, G.A., *Ischemic brain edema*. Prog Cardiovasc Dis, 1999. **42**(3): p. 209-16.
18. Dietrich, W. and F. Erbguth, *[Increased intracranial pressure and brain edema]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2013. **108**(2): p. 157-69; quiz 170-1.
19. Neurologie, D.G.f., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Vaskuläre Erkrankungen, in Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*2012, Prof. Dr. Roland Veltkamp: Heidelberg.
20. Broderick, J.P., *Recanalization therapies for acute ischemic stroke*. Semin Neurol, 1998. **18**(4): p. 471-84.
21. Yilmaz, U. and W. Reith, *[Treatment of acute ischemic stroke]*. Radiologe, 2012. **52**(4): p. 375-83; quiz 384-5.
22. Wardlaw, J.M., et al., *Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2012. **379**(9834): p. 2364-72.

23. Olvert A. Berkhemer, M.D., Puck S.S. Fransen et al., *A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke*. N Engl J Med 2015, January 1, 2015.
24. Hacke, W., et al., [*Recommendations of the European Stroke Initiative for the management and treatment of stroke*]. Nervenarzt, 2001. **72**(10): p. 807-19.
25. H.J. Steiger, H.J.R., *Manual Neurochirurgie*. Vol. 2. 2006, Düsseldorf, München: ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, 86899 Landsberg.
26. J.D. Pickard, N.A., V. Benes Jr., C. di Rocco, V.V. Dolenc, J. Lobo Antunes, Z.H. Rappaport, J. Schramm, M. Sindou, *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Vol. 38. 2012, Wien: Springer-Verlag WienNewYork.
27. Ding J, G.Y., Tian H, *The influence of decompressive craniectomy on the development of hydrocephalus: a review*. Arq Neuropsiquiatr. 2014 Sep; 72 (9): 715-20, 2014.
28. Turowski, B., et al., [*Computerized analysis of brain perfusion parameter images*]. Rofo, 2007. **179**(5): p. 525-9.
29. König, M., E. Klotz, and L. Heuser, [*Cerebral perfusion CT: theoretical aspects, methodical implementation and clinical experience in the diagnosis of ischemic cerebral infarction*]. Rofo, 2000. **172**(3): p. 210-8.
30. König, M., et al., [*CT perfusion imaging in acute ischemic cerebral infarct: comparison of cerebral perfusion maps and conventional CT findings*]. Rofo, 2000. **172**(3): p. 219-26.
31. Bendszus, M., et al., *Hemodynamic effects of decompressive craniotomy in MCA infarction: evaluation with perfusion CT*. Eur Radiol, 2003. **13**(8): p. 1895-8.
32. B. Turowski, D.H., J. Wittsack, A. Beck, U. Moedder, *Cerebral Perfusion Computerized Tomography in Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Diagnostic Value of MTT2007*: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York.
33. Staykov, D. and S. Schwab, *Should age be considered when proposing decompressive hemicraniectomy in malignant stroke, and if so where is the limit?* Neurocrit Care, 2012. **17**(2): p. 159-60.
34. Mori, K., et al., *Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction*. Surg Neurol, 2004. **62**(5): p. 420-9; discussion 429-30.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Johnson, R.D., N.F. Maartens, and P.J. Teddy, *Decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: evidence and controversies*. J Clin Neurosci, 2011. **18**(8): p. 1018-22.
39. Poca, M.A., et al., *Monitoring intracranial pressure in patients with malignant middle cerebral artery infarction: is it useful?* J Neurosurg, 2010. **112**(3): p. 648-57.
40. Chesnut, R.M., et al., *A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury*. N Engl J Med, 2012. **367**(26): p. 2471-81.
41. Eastwood, J.D., et al., *CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke*. Radiology, 2002. **222**(1): p. 227-36.
42. Murphy, B.D., et al., *Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements*. Stroke, 2006. **37**(7): p. 1771-7.

43. Robson Luis Amorim, P.A.F.d.A., PhD; Gabriel S. Gattás, MD; Wellingson Silva Paiva, PhD; Marcos Menezes, PhD; Manoel Jacobsen Teixeira, PhD; Edson Bor-Seng-Shu, PhD, *Improved Hemodynamic Parameters in Middle Cerebral Artery Infarction After Decompressive Craniectomy*. Stroke. 2014;45:1375-1380, Received October 31, 2013; final revision received February 18, 2014; accepted February 21, 2014.
44. d'Esteire, C.D., R.I. Aviv, and T.Y. Lee, *The evolution of the cerebral blood volume abnormality in patients with ischemic stroke: a CT perfusion study*. Acta Radiol, 2012. **53**(4): p. 461-7.
45. Czosnyka, M., et al., *Cerebral autoregulation following head injury*. J Neurosurg, 2001. **95**(5): p. 756-63.
46. Wintermark M, M.A.E.F., MD; Birgitta Velthuis, MD; Reto Meuli, MD;, et al., *Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra: Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke*. Stroke. 2006;37:979-985, Received December 14, 2005; accepted January 10, 2006.
47. Eckert B, R.J., Fiehler J, Thomalla G, *Perfusion CT in Acute Stroke*. Akt Neurol 2015; 42: 16-26.
48. Noskin, O., et al., *Ipsilateral motor dysfunction from unilateral stroke: implications for the functional neuroanatomy of hemiparesis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(4): p. 401-6.
49. Johnston, I.H. and J.O. Rowan, *Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 3. Venous outflow tract pressures and vascular resistances in experimental intracranial hypertension*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1974. **37**(4): p. 392-402.
50. Osterholm, J.L., *Reaction of the cerebral venous sinus system to acute intracranial hypertension*. J Neurosurg, 1970. **32**(6): p. 654-9.
51. Kashif, F.M., et al., *Model-based noninvasive estimation of intracranial pressure from cerebral blood flow velocity and arterial pressure*. Sci Transl Med, 2012. **4**(129): p. 129ra44.
52. Calamante, F., et al., *The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI*. Stroke, 2010. **41**(6): p. 1169-74.
53. 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.
54. Fraser, J.F. and R. Hartl, *Decompressive craniectomy as a therapeutic option in the treatment of hemispheric stroke*. Curr Atheroscler Rep, 2005. **7**(4): p. 296-304.
55. Rieke, K., et al., *Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial*. Crit Care Med, 1995. **23**(9): p. 1576-87.
56. Kuo, J.R., et al., *Neurological improvement after cranioplasty - analysis by transcranial doppler ultrasonography*. J Clin Neurosci, 2004. **11**(5): p. 486-9.
57. Zhao, J., et al., *Decompressive Hemicraniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarct: A Randomized Controlled Trial Enrolling Patients up to 80 Years Old*. Neurocrit Care, 2012.
58. Arnold, K.G., *Cerebral blood flow in geriatrics--a review*. Age Ageing, 1981. **10**(1): p. 5-9.
59. Schirmer, C.M., D.A. Hoit, and A.M. Malek, *Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hypertension after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2007. **38**(3): p. 987-92.
60. Baussart, B., et al., *Multimodal cerebral monitoring and decompressive surgery for the treatment of severe bacterial meningitis with increased intracranial pressure*. Acta Anaesthesiol Scand, 2006. **50**(6): p. 762-5.
61. Ng, L.K. and J. Nimmannitya, *Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study*. Stroke, 1970. **1**(3): p. 158-63.
62. Hedna, V.S., et al., *Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common?* J Clin Neurol, 2013. **9**(2): p. 97-102.

63. Juttler, E., et al., *DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery II*. Int J Stroke, 2011. **6**(1): p. 79-86.

7 Anhang

7.1 Barthel Index

Fähigkeiten des Patienten	Punkte
Essen	
Unabhängig, isst selbstständig, benutzt Geschirr und Besteck	10
Braucht etwas Hilfe, z. B. Fleisch oder Brot schneiden	5
Nicht selbstständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
Bett/(Roll-)Stuhltransfer	
Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit	15
Geringe Hilfen oder Beaufsichtigung erforderlich	10
Erhebliche Hilfe beim Transfer, Lagewechsel, Liegen/Sitz selbstständig	5
Nicht selbstständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
Waschen	
Unabhängig beim Waschen von Gesicht, Händen; Kämmen, Zähneputzen	5
Nicht selbstständig bei o.g. Tätigkeit	0
Toilettenbenutzung	
Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit (incl. Reinigung)	10
Benötigt Hilfe, z. B. wg. Unzureichenden Gleichgewichtes oder bei Kleidung/Reinigung	5
Nicht selbstständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0
Baden	
Unabhängig bei Voll- oder Duschbad in allen Phasen der Tätigkeit	5
Nicht selbstständig bei o.g. Tätigkeit	0
Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren	
Unabhängig beim Gehen über 50 m, Hilfsmittel erlaubt, nicht Gehwagen	15
Geringe Hilfe oder Überwachung erforderlich, kann mit Hilfsmittel 50 m gehen	10
Nicht selbstständig beim Gehen, kann aber Rollstuhl selbstständig bedienen, auch um Ecken und an einen Tisch heranfahren, Strecke mind. 50 m	5
Nicht selbstständig beim Gehen oder Rollstuhlfahren	0
Treppensteigen	
Unabhängig bei der Bewältigung einer Treppe (mehrere Stufen)	10
Benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppensteigen	5
Nicht selbstständig, kann auch mit Hilfe nicht Treppe steigen	0
An- und Auskleiden	
Unabhängig beim An- und Auskleiden (ggf. auch Korsett oder Bruchband)	10
Benötigt Hilfe, kann aber 50% der Tätigkeit selbstständig durchführen	5
Nicht selbstständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	0

Stuhlkontrolle	
Ständig kontinent	10
Gelegentlich inkontinent, maximal einmal/Woche	5
Häufiger/ständig inkontinent	0
Urinkontrolle	
Ständig kontinent, ggf. unabhängig bei Versorgung eines DK/Cystofix	10
Gelegentlich inkontinent, maximal einmal/Tag, Hilfe bei externer Harnableitung	5
Häufiger/ständig inkontinent	0

7.2 Glasgow Outcome Scale

1. Tod	Schwerste Schädigung mit Todesfolge ohne Wiedererlangen des Bewusstseins
2. Persistierender vegetativer Zustand	Schwerste Schädigung mit andauerndem Zustand von Reaktionslosigkeit und Fehlen höherer Funktionen
3. Schwere Behinderung	Schwere Schädigung mit dauerhafter Hilfsbedürftigkeit bei Verrichtungen des alltäglichen Lebens
4. Mäßige Behinderung	Keine Abhängigkeit von Hilfsmitteln im Alltag, Arbeitstätigkeit in speziellen Einrichtungen möglich
5. Geringe Behinderung	Leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Philipp Slotty, dem Betreuer meiner Dissertation, der durch seine jahrelange Unterstützung und seine vielfältigen Ideen das Entstehen dieser Doktorarbeit ermöglicht hat.

Ich danke Matthias Borghorst für seine Unterstützung, Geduld und seine stets motivierenden Worte.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir jederzeit Rückhalt gegeben haben und durch ihre permanente Unterstützung und Motivation während des gesamten Medizinstudiums sowie durch ihre konstruktive Kritik während des Korrekturlesens einen großen Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.