

## **Habilitationsschrift**

Aus der Neurochirurgischen Klinik

Ludwig-Maximilians Universität

Campus Großhadern

Direktor: Prof. Dr. J.-C. Tonn

### **Interdisziplinäre Behandlungsstrategien bei komplexen Gefäßmissbildungen des zentralen Nervensystems**

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi der Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians Universität München

für das Fachgebiet der Neurochirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Mathias Kunz

geboren in Kempten

2018

Fachmentorat: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn (verantwortlicher Mentor)

Privatdozent Dr. med. Christian Schichor

Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1    Hintergrund	6
1.2    Aneurysmen des Gehirns: Individuelle Therapierisiken, funktionelle Faktoren und Subarachnoidalblutung (SAB)	6
1.3.    Arteriovenöse Malformationen (AVM) des Gehirns: Charakteristik und individuelle Risikoprofile	11
1.4    Arteriovenöse Fisteln	13
<b>II. Eigene Arbeiten</b>	<b>16</b>
2.1    Interdisziplinäre Behandlung nicht-rupturierter intrakranieller Aneurysmen: Einfluss der intraprozeduralen Ruptur und periprozeduralen Ischämie bei 563 Aneurysmen	16
2.2    Funktionelle Langzeitergebnisse in der Behandlung symptomatischer nicht-rupturierter intrakranieller Aneurysmen in einem interdisziplinärem Behandlungskonzept	21
2.3    Aneurysmatische Subarachnoidalblutung in der älteren Patientenpopulation: Langzeit-Outcome und prognostische Faktoren in einem interdisziplinären Therapieansatz	26
2.4    Epilepsie, Kopfschmerzen und Lebensqualität nach mikrochirurgischer Resektion zerebraler arteriovenöser Malformationen	28
2.5    Beurteilung und Behandlungsplanung lateraler intrakranieller duraler arteriovenöser Fisteln durch das 3.0 Tesla MRT und der Subtraktionsangiographie (DSA): Eine detaillierte Analyse unter	

Berücksichtigung der Zeit-aufgelösten Abbildung von Kontrastkinetik (TRICKS) und ce-MRA Sequenzen.	30
2.6 Endovaskuläre Therapie niedrig- und mittelgradiger intrakranieller lateraler duraler AV-Fisteln: primäre Erfolgsraten, Komplikationen und Langzeitergebnisse unterschiedlicher technischer Ansätze.	31
2.7 Sekundärer Hirnschaden nach akuten zerebralen Läsionen – Bradykinin und Hirnödementwicklung	33
<b>III. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>38</b>
<b>IV. Literaturverzeichnis</b>	<b>42</b>
<b>V. Eigene Publikationen zu diesem Thema</b>	<b>50</b>
<b>VI. Zusätzliche Veröffentlichungen zu weiteren Themen der Neurochirurgischen Forschung</b>	<b>52</b>
<b>VII. Curriculum Vitae</b>	<b>55</b>
<b>VIII. Danksagung</b>	<b>58</b>

## I. Einleitung

Die schriftliche Habilitationsleistung soll als kumulative Habilitationsschrift erbracht werden.

Im Zentrum der wissenschaftlichen Tätigkeit stehen komplexe Gefäßmissbildungen des Gehirns, deren prognostische und funktionelle Risikofaktoren und die Entwicklung von personalisierten, interdisziplinären Behandlungsstrategien.

### 1.1 Hintergrund

Zu den komplexen arteriellen Gefäßmissbildungen des Gehirns zählen: Aneurysmen [Prävalenz 3-5% (21, 77, 99)], Angiome (arteriovenöse Malformationen, AVMs) [Prävalenz 0,02% - 0,5% (2, 39, 95, 96)] und arteriovenöse Fisteln (10-15% der arteriovenösen Malformationen).

Die sogenannten venösen Malformationen stehen nicht im Blickpunkt dieser Arbeit. Zu ihnen gehören: Teleangiektasien (4-12%), Developmental venous anomalies (DVA) (9-10%), Cavernome (10-15%) (102). Sie sind Teil des kapillären Blutkreislaufes und werden durch eine geringe Durchflussrate als „low-flow“ und durch das Fehlen eines dominanten arteriellen Zuflusses als „low-pressure“ charakterisiert und sind daher in der konventionellen arteriellen Angiographie okkult (90). Ihr klinischer Verlauf ist meist asymptomatisch (Teleangiektasien, DVAs) (94) oder von kleineren nicht arteriellen Blutungen mit entsprechender Symptomatik geprägt (Cavernome) (41). Im Folgenden sollen die in der Habilitationsarbeit untersuchten komplexen, arteriell versorgten Gefäßmissbildungen (Aneurysmen, AVMs, AVFs) näher betrachtet werden.

### 1.2 Aneurysmen des Gehirns: Individuelle Therapierisiken, funktionelle Faktoren und Subarachnoidalblutung (SAB)

Die Prävalenz zerebraler Aneurysmen in der erwachsenen Bevölkerung in Europa beträgt 3% - 5% (21, 77, 99). 20 – 30% der Patienten haben mehr als ein Aneurysma (99). Die

Ätiologie zerebraler Aneurysmen ist multifaktoriell und wird kontrovers diskutiert; es werden Faktoren wie Arteriosklerose, ein Unterschied in der Beschaffenheit der Gefäßwandtextur (Tunica media und Adventitia) zerebraler Gefäße im Vergleich zu extrakraniellen Gefäßen aber auch entzündliche Veränderungen in der Gefäßwand (21) und hämodynamische Besonderheiten als ursächlich angeführt (21, 77). Daneben sind seltene Erkrankungen wie die polyzystische Nierenerkrankung, fibromuskuläre Dysplasie, Bindegewebserkrankungen (Ehlers-Danlos und Marfan Syndrom) gehäuft mit dem Auftreten zerebraler Aneurysmen assoziiert (77). Aneurysmen können selten traumatischer (<1%) oder infektiöser Genese (mykotische Aneurysmen) (<5%) sein (38, 63). Letztere entstehen im Gegensatz zu den inzidentellen Aneurysmen in der Gefäßperipherie durch septische Embolien bei Herzklappenendokarditis, Immunschwäche oder iv-Drogenabusus (38).

Die meisten nicht-rupturierten Aneurysmen (>80%) sind in der vorderen Zirkulation des Circulus arteriosus Willisii – Arteria cerebri interna (ACI), Ramus communicans anterior (RCA), Arteria cerebri media (MCA) und Arteria communicans posterior (PCOM) lokalisiert (77).

Klinische Präsentationsformen nicht-rupturierter Aneurysmen sind:

- I) Inzidentelle Aneurysmen (40%): Zerebrale Aneurysmen können inzidentell entdeckt werden (z.B. im Rahmen der Abklärung von Kopfschmerzen und Schwindel) (104).
- II) Nicht-rupturierte Aneurysmen (20%), die im Rahmen einer stattgehabten Subarachnoidalblutung nach Ausschaltung des gebluteten Aneurysmas zusätzlich entdeckt werden (104).
- III) symptomatische Aneurysmen (25%): Sie werden durch Masseneffekte/Druckwirkung mit der Folge einer Hirnnerven- oder Hirnstammkompression klinisch apparent (21%) oder können durch eine umgebende Gliosezone epileptische Anfälle provozieren (4%) (73, 104, 105).

IV) Aneurysmen können durch embolische Ereignisse aus dem Aneurysmasack zu Schlaganfällen oder transient ischämischen Attacken (TIAs) führen (bis zu 15%) (9, 73, 104, 105).

V) „Minor leak“ und SAB: Als „minor leak“ Symptomatik versteht man ein akutes Kopfschmerzereignis ohne Blutungsnachweis; sie tritt in 11% der Patienten einige Tage bis Wochen vor der eigentlichen Aneurysmaruptur auf, wird verursacht durch Mikroblutungen und gilt daher als Warnsymptom einer drohenden Subarachnoidalblutung (SAB) (61).

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts existiert die mikrochirurgische Aneurysmabehandlung mittels Clipping. Walter E. Dandy gelang es im Jahre 1937 erstmalig über eine Kraniotomie einen Clip an einem zerebralen Aneurysma zu applizieren (43). Dieses Verfahren hat sich seither durch die Verarbeitung, Beschaffenheit und die individuell anpassbare Form der Clips wesentlich verbessert. Zudem führte die mikroskopische Operationstechnik sowie die Einführung intraoperativer Diagnostik [Neuromonitoring, Indocyaningrün fluoreszenz-gestützten Video-Angiographie (ICG), CT-Angiographie] zu exzellenten Outcome Raten (22, 52, 79, 104). Seit der Einführung des endovaskulären Coilings durch G. Guglielmi im Jahre 1990 gewann zusätzlich dieses minimalinvasive Verfahren zunehmend an Bedeutung (27). Dabei werden weiche, gestreckte, haarfeine Platinspiralen mit einem Mikrokatheter endovaskulär bis zum Aneurysma geführt und in diesem platziert, wo sie wieder ihre Spiralform annehmen und Knäuel bilden. Der Coil wird mittels Elektrolyse vom Führungsdräht gelöst. Es folgt die Elektrothrombosierung aufgrund der negativen Ladung des Blutes und der positiven des Platincoils und führt damit zur Thrombosierung im Aneurysmalumen und zu dessen Verschluss. Als Langzeiteffekt wird eine zunehmende Endothelialisierung an der Coilgrenze zum offenen Trägergefäß des ehemaligen Aneurysmas beschrieben (60). Die „Guglielmi detachable Coils“ (GDC) wurden zum Goldstandard endovaskulärer Aneurysmaversorgung (27, 60). Bei komplexer Aneurysmakonfiguration wie beispielsweise einer breiten Aneurysmahlasebene stehen spezielle Remodeling- und Stentingtechniken zur Verfügung (67). Zudem wurde in den

letzten Jahren die Verwendung von selbst expandierbaren Flow diverter Stents etabliert, die in das Trägergefäß endovaskulär appliziert werden und durch Umlenkung des Blutflusses den Einstrom in das Aneurysma reduzieren und letztlich ebenfalls zu einer Thrombose im Aneurysma führen sollen (66, 67). Nach der endovaskulären Aneurysmabehandlung muss in regelmäßigen Abständen eine angiographische Kontrolle erfolgen, um die lokale Thrombose im Aneurysma zu kontrollieren und um einen Wiedereinstrom in das Aneurysma beispielsweise durch Kompaktierung des Coilpaketes durch den arteriellen Blutdruck auszuschließen (60).

In einer großen internationalen Multicenterstudie („International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms“ - ISUIA) nicht-rupturierter Aneurysmen betragen die kumulativen 5 - Jahres Rupturraten von Aneurysmen von Patienten ohne bisher stattgehabte SAB in der vorderen Zirkulation (ICA, RCA, MCA, ACA) in Abhängigkeit von der Größe (<7mm, 7-12mm, 13-24mm und  $\geq 25$ mm) 0%, 2,6%, 14,5%, und 40%; bei Aneurysmen der hinteren Zirkulation (Art. vertebralis [VA], Art. basilaris [BA], Art. cerebelli posterior inferior [PICA], Art. cerebelli anterior inferior [AICA]) und der Art. communicans posterior (PCOM) für die o.g. Größenkategorien 2,5%, 14,5%, 18,4%, und 50% (104). Bei der Behandlung nicht-rupturierter Aneurysmen spielt das Patientenalter  $\geq 50$  Jahre beim mikrochirurgischen Clipping, die Aneurysmagröße und Aneurysmalokalisation bei der mikrochirurgischen und endovaskulären Behandlung eine wichtige prognostische Rolle für das klinische Outcome (104). Eine Behandlungsempfehlung bei nicht-rupturierten Aneurysmen erfolgt anhand der nationalen und internationalen Leitlinien der Gesellschaft für Neurochirurgie (5, 20, 69) bei Vorliegen folgender Faktoren: Junges Alter (<50 Jahre), Größe des Aneurysmas ( $\geq 5$ mm bei Patienten <50 Jahre,  $\geq 10$ mm bei Patienten >50 Jahre), irreguläre Konfiguration des Aneurysmas, Aneurysmalokalisation im hinteren Kreislauf, bereits stattgehabte SAB aus einem anderen Aneurysma, positive Familienanamnese, jegliche Änderung des Aneurysmas in Größe und Konfiguration bei Kontrolluntersuchungen und bei symptomatischen Aneurysmen.

Die Inzidenz der Subarachnoidalblutung (SAB) liegt bei ca. 9 pro 100.000 im Jahr, unterliegt jedoch deutlichen regionalen Schwankungen (14). Erkrankungsgipfel ist das 55. bis 60. Lebensjahr (98). Das typische Symptom einer SAB ist der Vernichtungskopfschmerz (in 97% der Fälle), verbunden mit Meningismus und Erbrechen (64). Des Weiteren können Bewusstseinsverlust, Hemiparese, Aphasie oder Krampfanfälle auftreten. In 4-27% der Fälle kann auch eine Glaskörperblutung im Auge (Terson Syndrom) auftreten (64, 65). Die Gesamtmortalität bei SAB liegt bei 42% (35). Ca. 30% der Überlebenden behalten eine mäßige bis schwere Behinderung (34). Der Schweregrad der Blutung in der Computertomographie (CT), eine initial komatisierende SAB und ein Patientenalter > 65 Jahren sind Faktoren, die maßgeblich das Outcome nach SAB bestimmen (62). Wichtige prognostische Faktoren für schlechtes Outcome sind ferner die Reblutung vor definitivem Aneurysmaverschluß (4-8% in den ersten 24 Stunden) (50), ein akuter Hydrocephalus (bis zu 50%) (15) und das Auftreten eines Vasospasmus (76). Unter einem zerebralen Vasospasmus versteht man eine reaktive Vasokonstriktion größerer und kleinerer zerebraler Arterien nach SAB. Er tritt frühestens ab Tag 3 nach SAB auf und erreicht sein Maximum an Tag 6-8 nach SAB (103). Man unterscheidet den angiographischen (30-70%), der klinisch häufig inapparent bleibt vom klinisch symptomatischen Vasospasmus (20-30%); letzterer verursacht durch Minderperfusion aufgrund der Vasokonstriktion fokalneurologische Defizite (15 - 30%) (3, 40, 80) und kann zu Vasospasmus-induzierten zerebralen Infarkten (7 - 22%) (3, 40, 44, 80) und dadurch bedingter Mortalität (5 -7%) führen (40, 44, 80).

In einer großen randomisierten Multicenter Studie rupturierter Aneurysmen war die Rate der Patienten, die die initiale SAB überlebt hatten und im Langzeitverlauf von 5 Jahren ein unabhängiges Leben ohne relevante Behinderung hatten in beiden Behandlungsarmen (mikrochirurgisches Clipping und neuroradiologisches Coiling) mit über 80% identisch, die Mortalitätsrate war in der endovaskulären Kohorte mit 11% etwas niedriger als in der mikrochirurgischen Kohorte (14%). Hingegen war das Nachblutungsrisiko aus einem bereits versorgten Aneurysma nach endovaskulärem Coiling höher (59). In einer neueren

multizentrischen SAB-Studie war die Rate des kompletten Aneurysma Verschlusses im Langzeitverlauf in der mikrochirurgischen Population mit 96% deutlicher höher als in der endovaskulären Population (48%) und entsprechende Nachbehandlungsraten waren nach endovaskulärem Aneurysma Verschluss signifikant höher. Das Outcome war, stratifiziert nach der Aneurysmalokalisation im vorderen Kreislauf, zwischen beiden Behandlungsmodalitäten nicht unterschiedlich, hingegen schien der endovaskuläre Verschluss von rupturierten Aneurysmen in der hinteren Zirkulation in Bezug auf das Outcome überlegen zu sein (86).

### 1.3. Arteriovenöse Malformationen (AVM) des Gehirns: Charakteristik und individuelle Risikoprofile

Die Prävalenz der arteriovenösen Malformation beträgt 15 bis 18 pro 100.000 Erwachsener (2, 96). Arteriovenöse Malformationen werden meist bei Erwachsenen im Alter von ca. 40 Jahren erstdiagnostiziert (58). Sie bestehen aus einem arteriovenösen Kurzschluss mit dazwischengeschaltetem Gefäßkonglomerat (Nidus) und werden daher zu den „high-flow“ Malformationen gezählt. Arteriovenöse Malformationen (AVM) bestehen aus drei Komponenten (56): (1) der dysplastische vaskuläre Kern (Nidus), in dem ein direkter Kurzschluss des arteriellen Zuflusses in venöse Drainagevenen ohne dazwischenliegendes Kapillarnetz vorliegt; (2) zuführende Arterie(n) und (3) Drainagevenen. Bei Auftreten einer Parenchymblutung ist der Nidus die häufigste Blutungsursache (57). Die Nidusgefäße haben eine ausgedünnte Wandarchitektur aufgrund einer defizienten Gefäßmuskelschicht. Zudem sind die Nidusgefäße einem erhöhten intravaskulärem Druck ausgesetzt aufgrund des fehlenden Gefäßwiderstandes von Arteriolen und des Kapillarbettes (56, 57). AVMs werden in der Regel als angeborene Erkrankungen betrachtet. Ursächlich wird ein fehlerhafter embryonaler Reifungsprozess des Kapillarbettes für den arteriovenösen Kurzschluss angenommen (95). Der klinische Verlauf einer AVM kann nur schwer vorhergesagt werden;

sie können im Laufe des Lebens an Größe zunehmen und das Flussvolumen deutlich steigern, können dadurch bedingt auch fluss-assoziierte Aneurysmen bilden. Sie können aber auch über viele Jahre unverändert in Größe und Form verbleiben (1, 17). AVMs können durch den arteriellen Kurzschluss lebensbedrohliche Parenchym- oder Ventrikelblutungen verursachen. Klinisch präsentieren sich AVMs in ca. 50% durch eine Parenchymblutungen (88), in ca. 25% durch zerebrale Krampfanfälle und in 25% durch eine progrediente Kopfschmerzsymptomatik oder werden inzidentell entdeckt (33). AVMs werden eingeteilt in die Spetzler-Martin Graduierung oder die Spetzler-Ponce Klassifikation (85, 87). Diese beiden Klassifikationen setzen sich aus der Größe des Nidus, der eloquenten Lagebeziehung des Nidus zum umgebenden Hirnparenchym und der Art der venösen Drainage zusammen und spiegeln das Behandlungsrisiko und das damit assoziierte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko wider (85, 87). Das jährliche Blutungsrisiko ist abhängig von einer bereits stattgefundenen Blutung aus dem AVM, von einer tiefen venösen Drainage, bei AVM-assoziiertem Aneurysma oder bei tiefer Lokalisation des Nidus. Bei kleinen, oberflächlich gelegenen und bislang nicht-gebluteter AVMs liegt dieses bei ca. 1%, kann aber bis zu 34% bei bereits rupturierten, tief lokalisierten AVMs mit tiefer venöser Drainage betragen (12, 32, 89). Behandlungsoptionen der AVMs bestehen aus beobachtendem Abwarten und Kontrolluntersuchungen bei nicht gebluteten AVMs (58), der mikrochirurgischen Resektion bei oberflächlichen, kleinen AVMs, der interventionelle AVM Verschluss mittels Embolisation oder die stereotaktische Radiochirurgie (96). Bei komplexen AVMs bedarf es häufig einer interdisziplinären Kombinationsbehandlung bestehend aus der Mikrochirurgie, Neuroradiologie und stereotaktischer Strahlentherapie mit dem Ziel, das AVM etappenweise auszuschalten (58, 96). Das Hauptziel der AVM-Ausschaltung, ist die Verhinderung einer Blutung/Reblutung aus dem AVM. Im Kontext der AVM Behandlung ist wenig bezüglich der Lebensqualität, des funktionellen Langzeitoutcomes und der Anfallskontrolle bekannt.

#### 1.4 Arteriovenöse Fisteln

Arteriovenöse Fisteln bestehen ebenso aus einem arteriovenösen Gefäßkurzschluss, allerdings ohne dazwischengeschalteten Nidus (11). Sie werden eingeteilt in direkte arteriovenöse Fisteln (Carotis-Sinus cavernosus, Carotis- Vena jugularis, Vertebralifisteln) und indirekte durale arteriovenöse Fisteln (DAVF). Sie machen 10-15% aller arteriovenösen Gefäßmissbildungen aus und sind im Gegensatz zu AVMs nicht kongenital, sondern in aller Regel erworbene Missbildungen (48). Ursächlich für die Ausbildung des arteriovenösen Kurzschlusses werden Schädelhirn-, Halswirbelsäulentaumata, Infektionen, Sinus-/Venenthrombosen oder iatrogene Manöver, die für die Entstehung von direkten Fisteln, wie die Carotis-Vena jugularis und Vertebralifisteln angeschuldigt werden (51, 78, 92). Arterielle Feeder sind außer bei Carotis-Sinus cavernosus Fisteln in der Regel extrakranielle Arterien, wie beispielsweise die Arteria occipitalis oder durale Arterien (48). Die Lokalisation des arteriovenösen Kurzschlusses ist der Sinus transversus oder Sinus sigmoideus (60%), der Sinus cavernosus (12%), das Tentorium (8%), der Sinus sagittalis superior und die Konvexität (7%) (25). Häufig werden arteriovenöse Fisteln inzidentell entdeckt, sie können jedoch auch durch einen pulsatilen Tinnitus, ein auskultierbares Strömungsgeräusch, Kopfschmerzen, Papillenödem mit Sehstörungen bis hin zur Erblindung, Lähmung von Augenmuskelnerven und einen Exophthalmus klinisch auffällig werden (10, 92). Arteriovenöse Fisteln können zu einer Parenchymblutung, Ventrikelblutung, subduraler Blutung und subarachnoidal Blutung führen, was mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert ist (37). Das Blutungsrisiko wird im gesamten mit 1,8% pro Jahr angegeben, hängt aber entscheidend von der Art der venösen Drainage ab und kann bis auf 8,1% pro Jahr ansteigen (7, 11, 13). Die Art der venösen Drainage bestimmt die Klassifikation der DAVFs nach Borden et al. (7) und Cognard et al. (11). Letztere orientiert sich an dem Typ der venösen Fisteldrainage: Fisteldrainage in den venösen Sinus mit anterogradem Fluss (Typ I) oder retrogradem Fluss (Typ II); beim Typ III erfolgt die venöse Drainage in kortikale Venen ohne ektatische Erweiterung und bei Typ IV mit zusätzlich ektatischer Erweiterung der

kortikalen Venen. Bei Typ V Fisteln erfolgt die venöse Drainage nach spinal perimedullär mit progressiver Myelopathie (11). Beiden Klassifikationen ist gemein, dass eine direkte kortikale venöse Drainage mit einem erhöhten Blutungsrisiko und damit verbundenen neurologischen Defiziten assoziiert ist (97, 107). 40% der Typ III Fisteln und 65% der Typ IV Fisteln waren initial mit einem Blutungssereignis assoziiert (11). Arteriovenöse Fisteln können in der Kernspintomographie detektiert werden. Jedoch schließt eine unauffällige Kernspintomographie das Vorliegen einer Fistel nicht aus. Der Goldstandard für die genaue Diagnostik und Therapieplanung stellt die digitale Subtraktionsangiographie dar (7, 11, 97, 107). Neuere nicht-invasive kernspintomographische Sequenzen sind in ersten Studien durch Zeit-aufgelöste Verfahren in der initialen Diagnostik und im Monitoring des Krankheitsverlaufes vielversprechend (6, 55). Zur Behandlung arteriovenöser Fisteln werden mit Ausnahme von Carotis-Sinus cavernosus Fisteln, die in der Regel endovaskulär verschlossen werden (106), sowohl der mikrochirurgische Fistelverschluss und endovaskuläre Verfahren als auch die interdisziplinäre Kombination beider Verfahren angewendet (7, 24, 42, 93).

Die Therapieentscheidung/Behandlungsstrategie komplexer arterieller Gefäßmissbildungen, wie Aneurysmen, arteriovenöser Malformationen und arteriovenöser Fisteln sollte immer interdisziplinär im Rahmen eines neurovaskulären Boards von erfahrenen neurovaskulären Neurochirurgen, interventionellen Neuroradiogen und Strahlentherapeuten erfolgen, um anhand der Behandlungsindikation, der individuellen Gefäßanatomie, der Erfolgsaussicht der kompletten Ausschaltung der Gefäßmissbildung, des therapeutischen Risikoprofils und patientenassoziierten Faktoren eine personalisierte Therapieempfehlung auszusprechen.

Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation prognostischer Faktoren unter Einbeziehung funktioneller Daten als Grundlage eines personalisierten, effizienten und risikoadaptierten Behandlungskonzeptes bei komplexen Gefäßfehlbildungen des zentralen Nervensystems.

Besonderes Augenmerk soll in dieser Habilitationsschrift gerichtet werden auf:

- I) periprozedurale Behandlungskomplikationen, deren Risikofaktoren und prognostische Evaluation bei nicht-rupturierten Aneurysmen,
- II) funktionelle Langzeitanalyse und prognostische Faktoren für die Erholung funktioneller Defizite nach der Behandlung symptomatischer Aneurysmen,
- III) detaillierte Outcome-Analyse und prognostische Faktoren der älteren Patientenpopulation nach SAB,
- IV) funktionelles Outcome und Lebensqualitätsanalysen nach der Behandlung arteriovenöser Malformationen,
- V) diagnostische Bildgebungs- und Behandlungskriterien duraler arteriovenöser Fisteln, sowie klinische und funktionelle Ergebnisse,
- VI) Hirnödementwicklung als Zeichen des sekundären Hirnschadens nach akuter SAB und anderen akuten zerebralen Läsionen, wie Trauma und intrazerebralen Parenchymblutungen.

## **Kooperationen**

Im Rahmen dieses Vorhabens wurden sowohl klinisch experimentelle Studien (Bradykinin; Magnesium als Vasospasmusprophylaxe) in Kollaboration mit dem Institut für Chirurgische Forschung und dem Institut für Schlaganfall und Demenzforschung (Prof. Dr. N. Plesnila), sowie mit dem Service d'Angiologie, Centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne (Prof. Dr. J. Nussberger) durchgeführt. Daneben wurden klinische Studien in Kollaboration mit der Klinik für Anästhesie (Prof. Dr. B. Zwißler und Prof. Dr. J. Briegel), der Abteilung für Neuroradiologie (Prof. Dr. H. Brückmann, Prof. Dr. M. Holtmannspoetter, Dr. L. Ertl, PD Dr. G. Fesl, Dr. H. Janssen) und der Neurologischen Klinik (Prof. Dr. H.W. Pfister, Prof. Dr. Th. Pfefferkorn, PD Dr. R. Schniepp) der LMU initiiert. Zudem wurde eine klinische Studie mit

Kollaborationspartnern aus der Klinik für Neurochirurgie der Universität Düsseldorf (Prof. Dr. H.J. Steiger) durchgeführt.

## **II. Eigene Arbeiten**

Sämtliche Untersuchungen an/mit Patienten erfolgten in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (1995); „informed consent“ wurde von allen Patienten eingeholt. Im Falle von prospektiven Studien wurde ein entsprechendes Ethikvotum, bei retrospektiven Studien eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der lokalen Ethikkommission eingeholt.

### **2.1. Interdisziplinäre Behandlung nicht-rupturierter intrakranieller Aneurysmen: Einfluss der intraprozeduralen Ruptur und periprozeduralen Ischämie bei 563 Aneurysmen**

**Kunz M, Bakhshai Y, Zausinger S, Fesl G, Janssen H, Brückmann H, Tonn JC, Schichor C.** Interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms: impact of intraprocedural rupture and ischemia in 563 aneurysms. *J Neurol.* 2013; 260: 1304-13

Die Gesamtrate an behandlungsassozierter Morbidität und Mortalität bei nicht-rupturierten Aneurysmen wird in einer großen Serie nach mikrochirurgischem Clipping mit 11,7% und 1,5% nach 30 Tagen und 9,8% und 2,3% nach einem Jahr angegeben. Bei endovaskulär behandelten Aneurysmen betragen entsprechende Raten 7,3% und 1,8% nach 30 Tagen und 6,4% und 3,1% nach einem Jahr (104). Die Autoren beschrieben als Risikofaktoren für die Morbidität das Patientenalter, Aneurysmagröße und die Lokalisation in der hinteren Zirkulation.

Unmittelbar während der Behandlung auftretende Komplikationen wie die intraprozedurale Aneurysmaruptur (IAR) (= arterielle Blutung aus dem Aneurysma während der

Aneurysmaversorgung von außen oder endoluminal) und die Ischämie wurden nicht adressiert.

In der Literatur gibt es in Bezug auf diese peri-/intraprozeduralen Komplikationen nur wenige Analysen; eine Studie beschäftigte sich mit der intraprozeduralen Ruptur von Aneurysmen, allerdings nur bei Patienten mit SAB (16). Eine systematische Analyse von Risikofaktoren für diese beiden prozeduralen Komplikationen (IAR und Ischämie) und deren prognostische Relevanz bei Patienten mit nicht-rupturierten Aneurysmen, gibt es bislang nicht.

Wir führten eine retrospektive Datenanalyse von 563 nicht-rupturierter Aneurysmen (495 Patienten) durch, die entweder mikrochirurgisch oder endovaskulär im Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität, Campus Großhadern in den Jahren von 2000 bis 2010 behandelt wurden. Die Behandlungsempfehlung bei nicht-rupturierten Aneurysmen erfolgte anhand der Leitlinien der Gesellschaft für Neurochirurgie. Behandlungsindikationen für die Behandlung sind junges Alter (<50 Jahre), Größe des Aneurysmas ( $\geq 5$ mm bei jüngeren und  $\geq 10$ mm bei allen Patienten), irreguläre Konfiguration des Aneurysmas, Aneurysmalokalisation im hinteren Kreislauf, bereits stattgehabte SAB aus einem anderen Aneurysma, positive Familienanamnese, jegliche Änderung des Aneurysmas in Größe und Konfiguration bei Kontrolluntersuchungen und bei symptomatischen Aneurysmen (5, 20, 69). Die Indikationsstellung und die Empfehlung zur Behandlungsmodalität erfolgte stets nach interdisziplinärer Konferenz in Anwesenheit erfahrener vaskulärer Neurochirurgen und interventioneller Neuroradiologen gemäß individueller Aneurysmakriterien, wie Größe, Lokalisation, Konfiguration, Verhältnis der Aneurysmahalsebene zum Aneurysmadom und abgehender Gefäße aus dem Aneurysmasack, aber auch gemäß Patienten-assozierter Faktoren wie Komorbidität und Patientenwunsch. Aufgrund der individualisierten interdisziplinären Behandlungsentscheidungen war diese Untersuchung nicht als Vergleichsstudie zwischen mikrochirurgischer oder endovaskulärer Behandlung konzipiert, da, wie in einer Vielzahl der Fälle, mikrochirurgische und endovaskulär behandelte Aneurysmen letztlich keine vergleichbaren Kohorten darstellten.

Das mittlere Alter der Patientenpopulation betrug 52,4 Jahre ( $\pm 10,5$ ). 363 Aneurysmen wurden mikrochirurgisch geclippt und 200 Aneurysmen endovaskulär obliteriert. Der gemittelte Durchmesser der Aneurysmen war in der endovaskulären Population größer (11,2mm versus 8,5mm;  $p=0.001$ ). 405 Aneurysmen wurden inzidentell als Zufallsbefund beispielsweise bei der Schwindel- oder Kopfschmerzabklärung entdeckt, bei 66 Aneurysmen hatten die Patienten eine frühere Subarachnoidalblutung aus einem anderen Aneurysma erlitten und 92 Aneurysmen wurden als symptomatisch klassifiziert, das heißt sie verursachten Hirnnerven-/ Hirnstammkompressionssyndrome oder transient ischämische Attacken (TIAs). Der Anteil symptomatischer Aneurysmen betrug 12,4% in der mikrochirurgischen und 23,5% in der endovaskulär behandelten Gruppe ( $p=0.001$ ). In der mikrochirurgischen und endovaskulären Behandlungsgruppe waren symptomatische Aneurysmen (13,3mm und 17,2mm) deutlich größer als asymptomatische Aneurysmen (7,8mm und 8,7mm;  $p=0.001$ ). Das Verhältnis der Aneurysmalokalisation (vordere / hintere Zirkulation) betrug 93% / 7% in der mikrochirurgischen und 64% / 36% in der endovaskulären Behandlungsgruppe ( $p=0.001$ ). Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, positive Familienanamnese bezüglich SAB, Alkoholismus, Erkrankungen wie Polyzystische Nierenerkrankung, Ehlers-Danlos Syndrom oder fibromuskuläre Dysplasie waren in beiden Populationen gleichverteilt. Die gemittelte Nachuntersuchungsperiode betrug 13 Monate. Die Rate transienter (bei der Nachuntersuchung komplett regredient) Morbiditäten betrug 13%; 14% in der mikrochirurgischen und 12% in der endovaskulären Population; die Rate permanenter Morbiditäten betrug 5,3%; 4,9% in der mikrochirurgischen und 6% in der endovaskulären Gruppe ( $p=0.7$ ). Als permanente Morbiditäten in der mikrochirurgischen / endovaskulären Gruppe wurden Shuntpflichtigkeit (3/1), Sehstörungen (4/3), Hormonstörungen (6/3), Gangstörung (3/6), Hemiparese (2/3), Aphasie (3/3), respiratorische Insuffizienz (Tracheotomie) (1/2) und Schluckstörungen (1/1) verzeichnet. Beide Behandlungsmodalitäten hatten ein vergleichbares Outcome [Glasgow Outcome Scale (Median 5) und Scandinavian Stroke Scale (Median 48)] bei Entlassung und im

Langzeitverlauf. Im Langzeitverlauf hatten jeweils 3 Patienten (0,8% / 1,5%) ein schlechtes klinisches Outcome [Glasgow Outcome Scale (GOS) 2 oder 3]. Die behandlungsassoziierte Mortalität betrug 0,7%. Es wurde keine Mortalität im mikro-chirurgischen Behandlungsarm verzeichnet; in der endovaskulären Gruppe sind 4 Patienten (2%) behandlungsassoziiert verstorben.

Eine intraprozedurale Aneurysmaruptur (IAR) (= arterielle Blutung aus dem Aneurysma während der Aneurysmaversorgung von außen oder endoluminal) trat bei 34 (9,4%) mikrochirurgischen und bei 8 (4%) endovaskulären Aneurysmabehandlungen auf ( $p=0.03$ ). Eine periprozedurale (= ab Aneurysmaversorgung bis zur Verlaufsuntersuchung auftretende) Ischämie war radiologisch nachweisbar in 44 (12,1%) der mikrochirurgisch behandelten und in 18 (9%) der endovaskulär behandelten Patienten.

Beide untersuchten Faktoren, die IAR wie auch die periprozedurale Ischämie waren relevante (behandlungsassoziierte) Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität der Patienten. Daneben wurden patientenassoziierte Faktoren wie Alter, Aneurysmagröße, Aneurysmen der hinteren Zirkulation und Nikotinabusus gefunden.

### **Intraprozedurale Ruptur als Risikofaktor**

Eine intraprozedurale Aneurysmaruptur trat signifikant häufiger beim mikrochirurgischen Clipping als beim endovaskulären Coiling auf ( $p=0.03$ ). In einer unmittelbar postoperativ durchgeführten CCT Diagnostik war subarachnoidales Blut noch in 18 von 34 (53%) der mikrochirurgisch behandelten und in allen endovaskulär behandelten Patienten zu erkennen ( $p=0.02$ ). Die Menge an ausgetretenem Blut nach mikrochirurgischer/endovaskulärer Ruptur betrug Blut in einer Zisterne (13/3), in mehr als einer Zisterne (2/0), zisternale Tamponade (1/0) oder raumfordernde Parenchym- oder Ventrikelblutung (2/5). Es wurde ein Trend bezüglich eines größeren Ausmaßes der aufgetretenen Blutung bei einer endovaskulär verursachten intraprozeduralen Aneurysmaruptur verzeichnet ( $p=0.07$ ). Das klinische Outcome (Glasgow Outcome Scale und Scandinavian Stroke Scale) wurde durch eine

intraprozedurale Ruptur negativ beeinflusst - bei Entlassung in beiden Behandlungsgruppen ( $p<0.01$ ), im Langzeitverlauf jedoch nur in der endovaskulären Gruppe ( $p<0.001$ ). Im mikrochirurgischen Behandlungsarm blieb die intraprozedurale Ruptur in fast 50% klinisch asymptomatisch, 26% der Patienten erlitten eine permanente Morbidität. Es trat keine rupturbedingte Mortalität auf. Als unabhängige Risikofaktoren einer IAR während des mikrochirurgischen Clippings wurden ein erhöhtes Alter, ein größerer Aneurysmadurchmesser, Behandlung symptomatischer Aneurysmen, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus ermittelt.

Bei einer endovaskulären Ruptur blieben 25% der Patienten klinisch asymptomatisch und hatten in 50% ein fatales Outcome durch unstillbare Massenblutungen ( $p<0.01$ ). Aufgrund der kleinen Fallzahl endovaskulärer Rupturen ( $n=8$ ) konnten hierfür keine patientenassoziierten Risikofaktoren identifiziert werden. Die intraprozedurale Ruptur tritt deutlich seltener bei endovaskulären Verfahren auf, geht aber mit signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität einher verglichen mit der Ruptur während der mikrochirurgischen Versorgung.

### **Periprozedurale Ischämie als Risikofaktor**

Bei Patienten mit einer periprozeduralen Ischämie nach Clipping oder Coiling wurde in 34% und 39% ein permanentes neurologisches Defizit festgestellt. Eine periprozedurale Ischämie verursachte bei beiden Behandlungsmodalitäten ein signifikant schlechteres Outcome (GOS und Scandinavian Stroke Scale) bei Entlassung und im langfristigen Verlauf ( $p<0.001$ ). Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer periprozeduralen Ischämie waren eine zusätzlich aufgetretene Ruptur, der Durchmesser des Aneurysmas, die Behandlung symptomatischer Aneurysmen und Nikotinabusus.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie erstmalig bei nicht-rupturierten Aneurysmen gezeigt werden, dass die intraprozedurale Aneurysmaruptur und die periprozedurale Ischämie relevante behandlungsassoziierte Risikofaktoren für Morbidität, Mortalität und

klinisches Outcome repräsentieren, die bislang in der Literatur unterschätzt wurden. Wir konnten zudem patientenassoziierte Risikofaktoren für die intraprozedurale Ruptur und die periprozedurale Ischämie identifizieren, die bei der risikoadaptierten Entscheidungsfindung und Patientenberatung, insbesondere aber beim Therapiemanagement berücksichtigt werden sollten (45). (Erstautorenschaft)

## **2.2 Funktionelle Langzeitergebnisse in der Behandlung symptomatischer nicht-rupturierter intrakranieller Aneurysmen in einem interdisziplinärem Behandlungskonzept**

**Kunz M, Dorn F, Greve T, Stoecklein V, Tonn JC, Brückmann H, Schichor C.** Long-term functional outcome of symptomatic unruptured intracranial aneurysms in an interdisciplinary treatment concept. *World Neurosurg.* 2017 Sep;105:849-856.

Eine erweiterte retrospektive Analyse der klinikinternen Aneurysmadatenbank befasste sich mit der Kohorte der symptomatischen nicht-rupturierten Aneurysmen. Zu dieser Entität zählen Aneurysmen, die zu Hirnstamm-, oder Hirnnervenkompressionssyndromen führen, oder thrombembolische Ereignisse verursachen. Wir konnten zeigen, dass symptomatische Aneurysmen signifikant größer (Median des maximalen Durchmessers 19,5mm) sind als asymptomatische Aneurysmen (Median 8mm), deren Behandlung mit einer höheren Rate an transienter (19%) und permanenter (9%) Morbidität assoziiert ist und mit einer signifikant höheren intraprozedurale Aneurysmarupturrate (17%) und periprozedurale Ischämierate (23,5%) einhergeht. Neben diesen Risikofaktoren der Behandlung gibt es zum funktionellen Outcome symptomatischer Aneurysmen nur wenige Daten. Diese beinhalten oft kleine Serien, vermischt mit Medline Analysen, häufig werden rupturierte und nicht-rupturierte Aneurysmen zusammengefasst oder es existieren keine entsprechenden Langzeitdaten (28, 29, 82). Daher wurden in dieser Studie Aneurysma-assoziierte Hirnnerven- und Hirnstammkompressionssyndrome verursacht durch das Aneurysma

systematisch und entsprechend des Schweregrades analysiert sowie die Langzeitergebnisse der funktionellen Defizite wiedergegeben. Zudem wurden prognostische Faktoren für das funktionelle Outcome ermittelt. Aneurysmen, die durch thrombembolische Ereignisse symptomatisch wurden, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt wurden in einem Zeitraum von 2000 bis 2016 98 Patienten erfasst, deren nicht-rupturierte Aneurysmen zu einer Hirnnerven- oder Hirnstammkompression führten. Alle Aneurysmabehandlungen wurden nach den allgemein anerkannten Empfehlungen der besten Behandlungsoption nicht-rupturierter Aneurysmen, gemäß den Guidelines der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (20, 69, 83) und nach interdisziplinären neurovaskulären Empfehlungen durchgeführt. Daher war es nicht Ziel der Studie, die mikrochirurgische und die endovaskuläre Behandlungsmodalität zu vergleichen.

## **Symptomatologie**

Die häufigsten funktionellen Einschränkungen waren eine Sehnervenkompression (47%), die sich in einer Sehschärfenminderung (bei einem Visus von 0,9 – 0,5 als mildes, von 0,4 - 0 als schweres Defizit gewertet), oder in einer Gesichtsfeldstörung (Quadrantenanopsie oder komplette Hemianopsie) äußerten. Daneben verursachten 36% der symptomatischen Aneurysmen eine inkomplette oder komplett Augenmotilitätsstörung (Nervus oculomotorius, Nervus trochlearis, Nervus abducens), 5% eine Trigeminusaffektion (Hypästhesie oder Neuralgie) und 12% eine Hirnstammkompression in Form einer Parese oder Ataxie (Kraftgrad  $\geq 4$  von 5 und/oder geringfügige Ataxie mit erhaltener Gehfähigkeit als mildes Defizit, Kraftgrad <4 von 5, Ataxie, die zur Gangunfähigkeit führt, gewertet als schweres Defizit). Das funktionelle Defizit wurde vor Therapie, bei Entlassung sowie im Langzeitverlauf standardisiert von unabhängigen Neurologen, Ophthalmologen und Orthoptikern evaluiert. Funktionelles Outcome wurde klassifiziert als komplett Erholung (Rückbildung ohne neurologische Residuen), als partielle Erholung (Verbesserung eines schweren/kompletten zu einem milden/inkompletten Defizit, Verbesserung der Sehschärfe um mehr als 0,2 und verminderter mittlerer Defekt in der Gesichtsfeldperimetrie), als Stabilisierung bei

unverändertem funktionellen Defizit oder als Verschlechterung (Verschlechterung eines milden/inkompletten zu einem schweren/kompletten Defizit, neu aufgetretene Defizite, Verschlechterung der Sehschärfe um mehr als 0,2, Zunahme des Gesichtsfelddefektes in der Perimetrie).

Von einer Gesamtzahl von 119 funktionellen Defiziten bei 98 Aneurysmen wurden 71 als milde/partielle Defizite und 48 als schwere/komplette Defizite klassifiziert. Die Behandlungskohorten (endovaskulär und mikrochirurgisch) unterschieden sich nicht hinsichtlich des Schweregrades der Defizite ( $p=0.5$ ), jedoch zeigte sich eine statistische Korrelation zwischen dem Durchmesser des Aneurysmas und dem Schweregrad der Defizite – Aneurysmen, die ein mildes/inkomplettes Defizit verursachten waren im Median 15mm im Durchmesser versus einem Median von 20mm Durchmesser der Aneurysmen, die ein schweres/komplettes Defizit verursachten ( $p=0.08$ ). Insgesamt wurden 56 Optikuskompressionen erfasst, davon 29 von mildem/inkomplettem und 27 von schwerem/komplettem Schweregrad. Des Weiteren wurden erfasst: 22 Okulomotoriusparesen (15 partielle, 7 komplett Paresen), 2 Paresen des Nervus trochlearis (1 inkomplett, 1 komplett Parese), 19 Paresen des Nervus abducens (10 inkomplett, 9 komplett Paresen), 6 Trigeminusaffektionen und 14 Hirnstammkompressionssyndrome (10 in milder und 4 in schwerer Ausprägung). Aneurysmen, die zu einer Nervus opticus Kompression führten wurden häufiger mikrochirurgisch verschlossen ( $p=0.005$ ), wohingegen Aneurysmen, die eine N. abducens Parese verursachten, wurden aufgrund der Lage im Sinus cavernosus häufiger endovaskulär behandelt ( $p=0.03$ ). Die erfasste Symptomdauer vor der Aneurysmabehandlung betrug im Median 60 Tage [3-1440 Tage].

### **Funktionelles Outcome**

Nach einem Follow-up von im Median 19,5 Monaten [6 - 348 Monate] nach Behandlung des Aneurysmas konnten noch 111 der initialen funktionellen Defizite ausgewertet werden; davon hatten sich 24/111 (22%) der Defizite komplett erholt, 43/111 (39%) partiell und

32/111 (29%) der Defizite hatten sich unverändert gezeigt. Zusammengefasst trat eine Symptomerholung oder Stabilisierung in 89% der Fälle ein. Die Therapiemodalitäten zeigten Unterschiede hinsichtlich der Erholungsraten (komplette oder partielle funktionelle Erholung in 34 von 47 Defiziten (72%) nach der mikrochirurgischen und 33 von 64 Defiziten (52%) nach endovaskulärer Behandlung ( $p=0.04$ )). Die Patienten waren allerdings nicht nach Therapiemodalität randomisiert worden, sondern wurden nach interdisziplinärer Empfehlung der bestmöglichen Therapie zugeführt.

Die Erholungsrate (komplett und partiell) funktioneller Defizite betrug bei Entlassung lediglich 39%, zeigte aber im Langzeitverlauf eine signifikante Zunahme auf 60,4% ( $p=0.002$ ); diese Beobachtung war unabhängig von der Behandlungsmodalität. Die Analyse der einzelnen funktionellen Defizite ergab im Langzeitverlauf eine komplett oder partielle Erholung einer Optikuskompression in 52% (34% bei Entlassung), einer N. oculomotorius Parese in 59% (41% bei Entlassung), einer N. abducens Parese in 68% (42% bei Entlassung), einer N. trigeminus Affektion in 67% (50% bei Entlassung) und bei Symptomen der Hirnstammkompressions in 83% (50% bei Entlassung) der Fälle. Die Symptomatik einer Sehnervenkompression erholte sich am schlechtesten, die einer Hirnstammkompression am besten im Langzeitverlauf (26/50 vs. 10/12;  $p=0.09$ ). Im Hinblick auf die vollständige Genesung erholte sich die N. abducens Lähmungen signifikant besser als eine Sehnervenkompression (8/19 vs. 7/50;  $p=0.02$ ).

12 von 111 Defiziten (10,8%) hatten sich nach der Behandlung im Langzeitverlauf verschlechtert – 2/47 (4%) nach mikrochirurgischer und 10/64 (15,6%) nach endovaskulärer Behandlung ( $p=0.1$ ). Die funktionelle Verschlechterung wurde im Zusammenhang mit einer periprozeduralen Ischämie und einer intraprozeduralen Ruptur in 6 Fällen gesehen; des Weiteren trat eine Verschlechterung der initial hochgradigen funktionellen Einschränkungen ( $n=6$ ) bei massiver Kompressionswirkung des Aneurysma auf die entsprechenden Hirnnerven auf. Eine Verschlechterung der Sehfunktion nach Therapie trat bei 5/50 (10%) auf.

### **Prognostische Faktoren für die Erholung funktioneller Defizite**

In der multivariaten Analyse prognostischer Faktoren waren die Behandlungsmodalität (mikrochirurgische Clipping) (OR 5; CI-95% 1,4-14; p=0,03), eine kürzere Dauer der Symptome (OR 14,3; CI-95% 5-33,3; p<0,001) und das Fehlen einer periprozeduralen Ischämie (OR 3,3; CI-95% 1,1-12,5; p=0,04) unabhängige prognostische Faktoren für eine vollständige und partielle funktionelle Erholung. In einem anderen prognostischen Modell, das lediglich auf die vollständige funktionelle Genesung fokussiert, waren der Schweregrad der Symptome (mild) (OR 9,1; CI-95% 2-50; p=0,005) und eine kürzere Dauer der Symptome (OR 8,3; CI-95% 2,2-33,3; p=0,002) unabhängige prognostische Faktoren.

Zusammenfassend konnten unsere Daten zeigen, dass nach interdisziplinärer Behandlungsentscheidung das funktionelle Outcome nach der Behandlung symptomatischer nicht-rupturierter Aneurysmen bei der Mehrzahl der Patienten sehr gut ist. Die Mehrzahl der Symptome der Hirnnerven- oder Hirnstammkompression erholten sich vor allem im Langzeitverlauf. Sehnervenkompressionssymptome haben dabei allerdings die geringsten Erholungsraten. Die Dauer der Symptome vor der Behandlung, der Schweregrad der Symptome, das Fehlen einer periprozeduralen Ischämie und mikrochirurgisches Clipping waren unabhängige Faktoren für die Erholung funktioneller Defizite. Diese Daten sollten bei der risikoadaptierten Entscheidungsfindung und Patientenberatung berücksichtigt werden (46). (Erstautorenschaft)

## 2.3 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung in der älteren Patientenpopulation: Langzeit-Outcome und prognostische Faktoren in einem interdisziplinären Therapieansatz

Schöller K, Massmann M, Markl G, **Kunz M**, Fesl G, Brückmann H, Pfefferkorn T, Tonn JC, Schichor C. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients: long-term outcome and prognostic factors in an interdisciplinary treatment approach. *J Neurol*. 2013; 260:1052-60.

Die jährliche Inzidenz einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung bei Patienten >70 Jahren beträgt 25/100000 (14). Behandlungsempfehlungen werden in dieser älteren Bevölkerungspopulation wird kontrovers diskutiert, insbesondere in Bezug auf die Behandlungsindikation, den Zeitpunkt und intensivmedizinische Maßnahmen, da allgemein von einer schlechten Prognose ausgegangen wird. Langfristige Outcome-Daten und Analysen prognostischer Faktoren sind jedoch rar. Einige Autoren empfehlen eine aggressive Behandlung des Aneurysmas, besonders bei den älteren Patienten in klinisch gutem Zustand (4, 36, 49). Andererseits wurde in einer multivariaten Analyse 906 behandelter Patienten jeder Altersgruppe mit Subarachnoidalblutung das Alter und der initiale klinische Zustand - World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) score als unabhängige Prädiktoren für schlechtes Outcome identifiziert (49). Wir führten eine Single-Center-Studie durch, um das Behandlungsmanagement und das Langzeitresultat von Patienten mit aneurysmatischer SAB im Alter  $\geq 60$  Jahren basierend auf interdisziplinärer Behandlungsentscheidung über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahre zu untersuchen. Prädiktoren für schlechtes Outcome, behandlungsbedingte Komplikationen und Todesursachen wurden analysiert, um Empfehlungen für eine effektive, aber auch sinnvolle Behandlung älterer Patienten mit Subarachnoidalblutung zu erhalten.

Insgesamt wurden 256 Patienten mit aneurysmatischer SAB eingeschlossen (eingeteilt in 3 Altersgruppen: 138 Personen im Alter von 60-69 Jahren, 93 Personen im Alter von 70-79 Jahren, 25 Personen im Alter von  $\geq 80$  Jahren), die zwischen 1996 und 2007 in unserer Klinik

behandelt wurden. Der Median des Nachbeobachtungszeitraum betrug 35,5 Monate [1-154 Monate]. Insgesamt wurden 48% der Patientenpopulation mikrochirurgisch geclippt und 37% endovaskulär behandelt; in 15% der Fälle blieb das Aneurysma unbehandelt. Die endovaskuläre oder konservative Aneurysma-Behandlung wurde mit zunehmendem Alter häufiger angewendet ( $p < 0,006$ ).

### **Langzeit Outcome**

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 78, 65 und 38 % in den drei Altersgruppen ( $p = 0,0002$ ); die meisten Patienten verstarben an der initialen Subarachnoidalblutung oder an medizinischen Komplikationen während des intensivmedizinischen Aufenthaltes. Patienten in einem initial guten klinischen Zustand – (WFNS Score von I-III) erreichten in der Alterspopulation von 60 - 69 Jahren das beste klinische Outcome - 70% mit einem Glasgow Outcome Score (GOS) von IV oder V; lediglich 43% der Patienten im Alter zwischen 70-79 und 36% der Patienten  $\geq 80$  Jahren erreichten einen GOS IV oder V ( $p=0.002$ ). Patienten in initial schlechtem klinischen Zustand (WFNS Score IV oder V) hatten in den jeweiligen der Altersgruppen lediglich in 16%, 12% und 0% ein gutes klinisches Outcome (GOS IV oder V).

### **Prognostische Faktoren**

In der multivariaten Analyse wurden der initiale WFNS-Score IV/V, das Alter  $> 70$  Jahre und die konservative Aneurysmabehandlung als unabhängige prognostische Faktoren für schlechtes Outcome und Mortalität ermittelt.

Nach unserem Wissen ist dies die größte Outcome Studie, die ausschließlich die über 60 jährige Patientenpopulation mit aneurysmatischer SAB in den Fokus stellt, welche über einen Median von 3 Jahren nachverfolgt wurden und deren Behandlung auf einem modernen Konzept interdisziplinärer Behandlungsentscheidung basiert. Es kann schlussfolgernd gesagt werden, dass alle älteren Patienten in initial gutem klinischen Zustand WFNS I-III von einer aggressiven Aneurysmabehandlung profitieren. Zurückhaltung scheint hingegen

aufgrund der begrenzten kurz- und langfristigen Prognose bei Patienten  $\geq 70$  Jahren mit einem initial schlechten klinischen Score WFNS IV oder V geboten zu sein (81). (Koautorenschaft)

## **2.4 Epilepsie, Kopfschmerzen und Lebensqualität nach mikrochirurgischer Resektion zerebraler arteriovenöser Malformationen**

Rohn B, Hänggi D, Etminam N, **Kunz M**, Turowski B, Steiger HJ. Epilepsy, headache and quality of life after resection of cerebral arteriovenous malformations. J Neurol Surg A. 2014; 75:282-288

Eine AVM wird in 50% durch eine initiale Blutung erstdiagnostiziert. Des Weiteren werden AVMs häufig bei der Abklärung von Kopfschmerzen, Krampfanfällen oder inzidentell entdeckt (58). In einer multizentrischen randomisierten Studie nicht-gebluteter AVMs (ARUBA) wurde der klinische Benefit einer präventiven Entfernung des AVMs in Bezug auf Mortalität und symptomatischem Apoplex im Vergleich zur konservativen Therapie untersucht. Das Todesfall-, Schlaganfallrisiko und das Risiko eines neurologischen Defizites unabhängig vom Schlaganfall war signifikant niedriger in der konservativ behandelten Patientenpopulation im Vergleich zur Behandlungsgruppe (58). Funktionelle Outcomedaten bei der Behandlung von AVMs sind hingegen auch in der sonstigen wissenschaftlichen Literatur rar. Ziel unserer Studie war die Untersuchung des Langzeit-Outcomes und der Lebensqualität nach der interdisziplinären Behandlung gebluteter und nicht-gebluteter AVMs. 110 Patienten wurden in einem Behandlungszeitraum von 1994 bis 2009 untersucht. In 58,2% der Patienten hatte das AVM eine Hirnblutung verursacht; 35,5% und 24,5% der Patienten wurden klinisch durch zerebrale Krampfanfälle und chronische Kopfschmerzen auffällig. 43,6% der Patienten wurden endovaskulär teilembolisiert, gefolgt von der mikrochirurgischen Ausschaltung des Rest-AVMs. 56,4% der AVMs wurden primär mikrochirurgisch ausgeschaltet. Gemäß der Spetzler-Martin Klassifikation ergab sich

folgende Verteilung: Grad I (26%), Grad II (38%), Grad III (25%) und Grad IV (11%). Behandlungsassoziierte neurologische Defizite traten transient in 25,5% der Patienten auf. Die Langzeitanalyse betrug im Median 7 ( $\pm 5$ ) Jahre nach der Behandlung. 94,2% der Patienten waren im Langzeitverlauf beschwerdefrei mit einem Barthel Index von 100 Punkten (53).

### **Epilepsie und Kopfschmerzen nach Resektion eines AVMs**

64,7% der Patienten mit präoperativen epileptischen Anfällen waren im Langzeitverlauf frei von behindernden epileptischen Anfällen (Engels Klassifikation I) oder hatten in über 2 Jahren nur selten behindernde epileptischen Anfälle („nahezu anfallsfrei“) (Engels Klassifikation II). 16,7% der Patienten berichteten über eine unveränderte Anfallssituation (Engels Klassifikation IV B) und 17% der Patienten erfuhren eine Verschlechterung der epileptischen Anfälle (Engels Klassifikation IV C). 18% der Patienten ohne initiale epileptische Krampfereignisse entwickelten epileptische Anfälle im Langzeitverlauf fast ausschließlich bei Patienten mit initialem AVM-assoziierten Blutungseignis. Die Patientenpopulation, deren Kopfschmerzsymptomatik zur Diagnose eines AVMs führte, berichteten in 38,5% über eine Verbesserung, in über 50% über eine unveränderte und in 7,7% über eine Zunahme der Kopfschmerzsymptomatik im Langzeitverlauf nach der Ausschaltung des AVMs.

### **Lebensqualität nach mikrochirurgischer AVM Resektion**

In Bezug auf Lebensqualitätsanalysen - SF-36 QoL scores (8) konnte gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Unterschied der Patienten mit interdisziplinär behandeltem AVM in der Langzeitbeobachtung im Vergleich zum Altersdurchschnitt der gesunden deutschen Bevölkerung (70) bestand in den Aspekten Körperschmerz ( $p=0.03$ ) und emotionale Funktion ( $p=0.04$ ). Alle anderen Parameter des SF-36 Scores, wie körperliche Funktion, physische Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziales Funktionieren und psychische Gesundheit waren im Vergleich zum gesunden Altersdurchschnitt nicht

signifikant unterschiedlich. Zudem konnte ein statistischer Trend zu niedrigeren physischen und psychischen Punktewerten bei Patienten verzeichnet werden, bei denen aufgrund einer raumfordernden Blutung des AVMs eine Notfalloperation durchgeführt wurde (75). (Koautorenschaft)

## **2.5 Beurteilung und Behandlungsplanung lateraler intrakranieller duraler arteriovenöser Fisteln durch das 3.0 Tesla MRT und der Subtraktionsangiographie (DSA): Eine detaillierte Analyse unter Berücksichtigung der Zeit-aufgelösten Abbildung von Kontrastkinetik (TRICKS) und ce-MRA Sequenzen.**

Ertl L, Brückmann H, **Kunz M**, Patzig M, Brem C, Forbrig R, Fesl G. Assessment and treatment planning of lateral intracranial dural arteriovenous fistulas in 3 T MRI and DSA: A detailed analysis under consideration of time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) and ce-MRA sequences. *Eur Radiol*. 2016; 26(12):4284-4292

Zur Diagnostik und Behandlungsplanung lateraler duraler arteriovenöser Fisteln (DAVF) wurde bislang ausschließlich die arterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) herangezogen. Gerade die nicht-invasive 3.0 Tesla MRT Bildgebung mit Sequenzen hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung erscheinen in der Diagnostik der DAVFs vielversprechend zu sein (6, 55). Wir führten eine matched-pair Analyse zwischen der Kernspintomographie mit speziellen Sequenzen [contrast enhanced magnetic resonance angiography (ce-MRA) mit hoher räumlicher Auflösung und „time-resolved imaging of contrast kinetics“ (TRICKS) mit zeitlich aufgelöster Sequenz] und der arteriellen Subtraktionsangiographie durch. Untersucht wurde, ob die MR-Diagnostik der DSA ebenbürtig ist in Bezug auf die exakte diagnostische Zuordnung entsprechend der Cognard Klassifikation (11), die Identifikation arterieller Zuflüsse (Feeder) und in Bezug auf die detaillierte Beurteilung venöser Drainagemuster. Dazu wurde eine retrospektive Datenanalyse von 24 Patienten mit DAVF zwischen 2008 und 2014 durchgeführt. Die Cognard Klassifikation wurde durch beide Verfahren übereinstimmend wiedergegeben

(Übereinstimmung zwischen den diagnostischen Modalitäten  $\kappa = 1,0$ ). Die DSA war den MR-Sequenzen überlegen in der Detektion kleiner arterieller Zuflüsse (Feeder). Hingegen war die ce-MRA und TRICKS Sequenz der DSA in Beurteilung der venösen Drainage der DAVF überlegen. Insbesondere die Kombination aus TRICKS und ce-MRA erlaubte eine exzellente Beurteilung der Flussrichtung und der Lumenverhältnisse der venösen Sinus. Die ce-MRA und TRICKS kann als nicht-invasive MR Diagnostik eine DAVF zuverlässig nachweisen und kann zudem als zuverlässiges Diagnostikum zur Verlaufsbeurteilung nach der Behandlung herangezogen werden. Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die kombinierte Anwendung der nicht-invasiven ce-MRA und TRICKS Sequenzen des 3.0 Tesla MRTs und der konventionellen arteriellen Subtraktionsangiographie (DSA) einen Mehrwert in der Behandlungsplanung einer DAVF darstellt (19). (Koautorenschaft)

## **2.6 Endovaskuläre Therapie niedrig- und mittelgradiger intrakranieller lateraler duraler AV-Fisteln: primäre Erfolgsraten, Komplikationen und Langzeitergebnisse unterschiedlicher technischer Ansätze.**

Ertl L, Brückmann H, **Kunz M**, Crispin A, Fesl G. Endovascular therapy of low and intermediate grade lateral intracranial dural arteriovenous fistulas - a detailed analysis of primary success rate, complication rates and long term follow up of different technical approaches. *J Neurosurg.* 2017; 126:360-367

In einer retrospektiven Datenanalyse von insgesamt 111 arteriovenösen Fisteln wurde nach Ausschluss von Carotis-Sinus Cavernosus Fisteln, frontobasalen Fisteln und DAVF Cognard (11) Typ III-V (Beteiligung kortikaler Venen) eine Subpopulation von 36 lateralen DAVFs mit Drainage in den venösen Sinus (Cognard Typ I und II) gesondert untersucht. Dabei wurden zwei unterschiedliche endovaskuläre Verfahren angewendet – das Sinus-erhaltende (n=21) und das den drainierenden Sinus verschließende Verfahren (n=15). Bezuglich der definitiven Verschluss-Rate der Fistel war das Sinus-okkludierende dem Sinus-erhaltenden Verfahren nicht signifikant überlegen (93% versus 71%; p=0,2). Die

Komplikationsrate war allerdings beim Sinus-okkludierenden im Vergleich zum Sinus-erhaltenden Verfahren deutlich höher (33% versus 0%, p=0.008). Dies waren in zwei Fällen zugangsbedingte Komplikationen - eine arterielle Dissektion und eine mediastinale Perforation beim transvenösen Zugang; 3 Komplikationen waren durch eine venöse Kongestion nach Sinusokklusion verursacht.

Der Nachuntersuchungszeitraum betrug im Median 71 Monate [11 - 136]. Das Leitsymptom einer lateralen DAVF, der pulsatile Tinnitus war in der untersuchten Population bei 100% der Patienten prä-interventionell vorhanden; unmittelbar nach der Behandlung war der pulsatile Tinnitus in über 82% der Patienten nicht mehr nachweisbar. Bei den restlichen 18% mit persistierendem pulsatilen Tinnitus konnte kein kompletter Fistelverschluss erreicht werden. Daneben war eine Fistel-assoziierte Schwindelsymptomatik, die in 18,2% der Fälle auftrat, im Langzeitverlauf lediglich noch in 4% der Patienten nachweisbar. Dies wurde von Neurologen im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum im Klinikum Großhadern geblendet und unabhängig vor der Behandlung und im Langzeitverlauf untersucht. Eine chronische Kopfschmerzsymptomatik wurde in 13,6% der Patienten erfasst, welche im Langzeitverlauf bei allen Patienten komplett regredient war. Bezuglich der Verbesserung klinischer Parameter konnte kein Unterschied in beiden endovaskulären Therapieverfahren aufgezeigt werden. Zusammenfassend stellt bei insgesamt guten klinischen Outcomeparametern beider Verfahren das Sinus-erhaltende endovaskuläre Verfahren trotz tendenziell geringerer definitiver Verschlussrate aber deutlich geringerer Komplikationsrate die primär vorzuziehende therapeutische Option in der Behandlung von Cognard I und II DAVF dar (18). (Koautorenschaft)

## 2.7 Sekundärer Hirnschaden nach akuten zerebralen Läsionen – Bradykinin und die Entwicklung des Hirnödems

**Kunz M, Nussberger J, Holtmannspoetter M, Bitterling H, Plesnila N, Zausinger.** Bradykinin in Blood and Cerebrospinal Fluid after Acute Cerebral Lesions: Correlations with Cerebral Edema and Intracranial Pressure. *Journal of Neurotrauma*. 2013; 30: 1638-1644

### Hintergrund

Eine lebensbedrohliche Folge akuter zerebraler Läsionen, wie Subarachnoidalblutung (SAB), Schädel-Hirn-Trauma, intrazerebrale Blutung (ICH) oder ischämischer Schlaganfall ist ein schwer zu kontrollierendes Hirnödem, das zu Masseneffekten und zerebraler Einklemmung führen kann und damit zu einer sekundären zerebralen Ischämie führt (54).

Die beiden Hauptkinine, Bradykinin (BK) und Kallidin, sind aktive Peptide, die durch eine kallikrein-induzierte enzymatische Spaltung von Kininogenen, gebildet werden. In peripheren Organen induzieren Kinine eine Vasodilatation, erhöhen die Permeabilität der Gefäße und stimulieren Immunzellen und primäre afferente Neuronen zur Schmerzinduktion (30, 100). Die wesentlichen Komponenten des Kallikrein-Kininsystems wurden ebenso im Gehirn identifiziert (71, 72). Kinine stimulieren die Produktion und Freisetzung von Eicosanoiden, Zytokinen, Stickstoffmonoxid, freien Radikalen und exzitatorischen Aminosäuren. Zusammen mit einer intrazellulären Freisetzung von Calcium-Ionen, wirken sie zytotoxisch, stören die Blut-Hirn-Schranke, erweitern extra- und intraparenchymale zerebrale Arterien und führen zur Hirnödementwicklung über die Aktivierung des Bradykinin 2 Rezeptors (23, 74, 84, 101). Diese Eigenschaften tragen zum sekundären Hirnschaden durch Erhöhung des intrakranialen Druckes (ICP) und durch Verminderung der zerebralen Durchblutung bei. Der Einfluss des Kallikrein-Kininsystems, Hirnödem und den sekundären Hirnschaden zu fördern, wurde tierexperimentell in Subarachnoidalblutungs-, Schädel-Hirn-Trauma Modellen, sowie nach zerebraler Ischämie nachgewiesen (26, 31, 68, 91).

## Untersuchungsziele und Methodik

Ziel der aktuellen Studie war es, die ggfs. erhöhten Bradykininwerte im Liquor und Plasma bei Patienten nach verschiedenen akuten zerebralen Läsionen (Subarachnoidalblutung, Schädel-Hirn-Trauma, intrazerebrale Blutung und ischämischem Schlaganfall) zu bestimmen. Neben dem Zeitprofil des Anstieges der Bradykinin-Konzentrationen nach dem Akutereignis sollte eine korrelative Analyse der erhöhten Bradykininkonzentration mit dem Ausmaß der Hirnödementwicklung, dem Hirndruck (ICP) und klinischen Parametern ermittelt werden.

Von 2008 bis 2010 wurden 29 Patienten nach Subarachnoidalblutung (n=10), Schädel-Hirn-Trauma (n=7), intrazerebraler Blutung (n=8) und ischämischem Apoplex (n=4) prospektiv untersucht. Voraussetzung war die Anlage einer externen Ventrikeldrainage zur Hirndruckmessung binnen 24h nach dem Akutereignis. Zur Bestimmung des Zeitprofiles wurden Mehrfachmessungen in definierten Zeiträumen nach dem Ereignis durchgeführt. Da es nur wenig Referenzwerte von Bradykininkonzentrationen im Serum und Liquor in der Literatur gibt, wurden bei 7 gesunden Patienten mit lumbaler Liquordrainage für diagnostische Zwecke Bradykinin im Serum und Liquor als Kontrollwerte bestimmt (Liquorablesitung zum Ausschluss eines Hydrocephalus, lumbale Myelographie bei degenerative Wirbelsäulenerkrankung).

Das Ausmaß des Hirnödems wurde mittels nicht-kontrastgestützter Computertomographie evaluiert. Dies wurde für jeden CT-Scan von zwei unabhängigen Neuroradiologen ausgewertet, die für die klinischen Ergebnisse geblendet waren (Analyse der Hypodensität des Hirnparenchyms, Schwellungsreaktion, Mittellinienverlagerung, betroffene Hirnregionen). Da es in der Literatur keinen CT-Score für Hirnödementwicklung unterschiedlicher akuter zerebraler Ereignisse gibt, wurde eine 5-Punkte-Skala eingeführt (0, kein Ödem; 1, fokales Ödem unilobulär; 2, plurilobuläres Ödem einer Hemisphäre; 3, bilaterales Hirnödem; 4, Aufheben der Hirnrindenreliefs bei globalem Ödem; 5, zusätzliches Aufbrauchen der basale

Zisternen bei globalem Ödem). Die Inter-Rater-Zuverlässigkeit der beiden Neuroradiologen lag bei  $r = 0,87$ . Die CT-Scans wurden sofort bei der Aufnahme und an den folgenden Tagen in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Hirnschädigung und dem Krankheitsverlauf durchgeführt. Die Bradykininwerte im Serum und Liquor, die unmittelbar vor oder nach CT-Untersuchung ermittelt wurden, wurden mit dem radiologisch determinierten Ausmaß des Hirnödems korreliert.

Zusätzlich wurden klinische Aufnahme- und Entlassungsparameter (Glasgow Outcome Score) und der zur CT Diagnostik und zu den Abnahmezeitpunkten der Bradykininmessungen simultan gemessene Hirndruck (ICP) erfasst.

### **Bradykininkonzentrationen in Plasma und Liquor**

Insgesamt wurden 73 Bradykininmessungen durchgeführt. Die Bradykininkonzentration im Plasma war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht. Die Bradykininliquorkonzentration aller Messungen der Gesamtpopulation waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht [4,3 fmol/l ( $\pm 6,9$ ) vs 1,2 fmol/l ( $\pm 0,7$ );  $p=0,05$ ]. Frühe Liquorbradykininkonzentrationen binnen 72h nach dem akuten Ereignis waren in der Gesamtheit der Messungen ( $n=55$ ) 5,6 fmol/ml ( $\pm 8,9$ ) ( $p=0,006$ ). Entsprechende Mittelwerte lagen bei 4,8 fmol/ml ( $\pm 8,4$ ) bei 17 Messungen nach SAB ( $p=0,2$ ), 2,4 fmol/ml ( $\pm 0,9$ ) bei 14 Messungen nach Schädel-Hirn-Trauma ( $p = 0,01$ ), 9,9 fmol/ml ( $\pm 12,9$ ) bei 17 Messungen nach intrazerebraler Blutung ( $p=0,001$ ) und 3,4 fmol/ml ( $\pm 1,9$ ) bei 7 Messungen nach ischämischem Schlaganfall ( $p=0,02$ ). Sehr früh bestimmte Bradykininkonzentrationen binnen 6h nach dem schädigenden Ereignis lagen bei 6,0 fmol/ml ( $\pm 5,7$ ), blieben signifikant erhöht innerhalb der ersten 24h ( $p=0,01$ ) und fielen danach ab auf Werte vergleichbar der Kontrollgruppe binnen 72h. Die Subgruppenanalyse ergab einen frühen Peak der maximalen Bradykininkonzentration im Liquor mit darauffolgendem Abfall der Konzentration nach Schädel-Hirn-Trauma [25h ( $\pm 23$ )] und intrazerebraler Parenchymblutung [22h ( $\pm 16$ )]. Nach SAB und ischämischem

Schlaganfall stiegen die Konzentrationen zunächst an und erreichten später das Maximum nach 51 ( $\pm 45$ ) und 41 ( $\pm 25$ ) Stunden.

### **Bradykinin – Korrelation mit Hirnödem und Hirndruck**

Das Ausmaß des Hirnödems der 73 Einzelmessungen betrug Grade 0 (n = 1), Grad 1 (n = 8), Grad 2 (n = 11), Grad 3 (n = 32), Grad 4 (n = 14) und Grad 5 (n = 7). Das radiologisch gemessene Ausmaß des Hirnödems erreichte einen hohe Korrelation mit dem simultan gemessenen ICP unabhängig von der Art der zerebralen Schädigung ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,002$ ); besonders gut war die entsprechende Korrelation beim Schädel-Hirn-Trauma ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,001$ ), bei intrazerebralen Blutungen ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,03$ ) und nach ischämischem Schlaganfall ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,02$ ). Damit kann geschlussfolgert werden, dass die einfach durchzuführende CT-Graduierung des Hirnödems durch die gute Korrelation mit den Hirndruckparametern repräsentativ für das Ausmaß des Hirnödems und dem Outcome nach verschiedenen akuten zerebralen Läsionen ist. Die Liquor Bradykininkonzentrationen (n=73) korrelierten gut mit dem Ausmaß des Hirnödems, gemessen zum Zeitpunkt der CT Untersuchung ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ). In den Subgruppen SAB und Schädel-Hirn-Trauma war eine signifikante Korrelation zu verzeichnen ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$  und  $r = 0,5$ ;  $p = 0,04$ ), wobei sich nach intrazerebraler Blutung nur ein Trend zeigte ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,09$ ). Bei Patienten, die initial oder im Verlauf der Erkrankung ein globales Hirnödem entwickelten (CT-Score 4 und 5) wurden deutlich höhere Bradykininspiegel im Liquor gemessen verglichen mit den Patienten mit fokalem oder bilateralem Hirnödem (CT-Score 1-3) [10,6 fmol/ml ( $\pm 12$ ) vs 2,7 fmol/ml ( $\pm 2,0$ );  $p = 0,015$ ]. Es ließ sich ein etwas früherer Peak des maximalen Liquor Bradykininspiegels im Vergleich zum maximalen Hirnödemausmaß in der Gesamtpopulation und in der Subgruppe nach SAB erkennen [gemittelter maximaler Bradykinin Peak im Liquor 35h ( $\pm 32$ ) vs maximales Ausmaß des Hirnödems 42h ( $\pm 40$ ) nach dem akuten Ereignis; nach SAB: 51h ( $\pm 45$ ) vs 70h ( $\pm 59$ )]. Eine prädiktive Aussage des Bradykininwertes für eine spätere Hirnödementwicklung konnte allerdings statistisch nicht erhärtet werden.

Es konnte eine signifikante Korrelation des Bradykininspiegels im Liquor mit dem simultan gemessenen ICP Wert in der Gesamtpopulation ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ) und in den Subgruppen SAB ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,001$ ), Schädel-Hirn-Trauma ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,001$ ) und intrazerebrale Parenchymblutung ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,04$ ) aufgezeigt werden.

Diese erste systematische Analyse konnte erhöhte Spiegel von Bradykinin im Liquor und die Dynamik des Anstieges nach unterschiedlichen akuten zerebralen Läsionen nachweisen. Die Bradykininspiegel im Liquor, vor allem im frühen Stadium, können durch die gute Korrelation mit der Hirnödementwicklung und dem gemessenen Hirndruck als Parameter für den sekundären Hirnschaden angesehen werden. Die Daten liefern grundlegende Informationen für nachfolgende Studien in Bezug auf die klinische Anwendung von Bradykininantagonisten (47). (Erstautorenschaft)

### **III. Zusammenfassung und Ausblick**

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift wurde die Analyse von patientenbezogenen Risikofaktoren und therapieassoziierten Parametern in der Therapie komplexer arterieller Gefäßmissbildungen des zentralen Nervensystems untersucht. Zudem wurden prognostische Faktoren evaluiert, die in das interdisziplinäre Behandlungsmanagement einfließen und somit langfristig zu einer personalisierten, interdisziplinären und risikoadaptierten Behandlungsstrategie beitragen können.

Bei nicht-rupturierten zerebralen Aneurysmen konnte in einer großen retrospektiven Datenanalyse gezeigt werden, dass die intraprozedurale Aneurysmaruptur und die periprozedurale Ischämie relevante behandlungsassoziierte Risikofaktoren für Morbidität, Mortalität und klinisches Outcome repräsentieren, die bislang in der Literatur unterschätzt wurden. Wir konnten zudem patientenassoziierte Risikofaktoren für die intraprozedurale Ruptur (Patientenalter, Aneurysmadurchmesser, Behandlung symptomatischer Aneurysmen, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus) und die periprozedurale Ischämie (intraprozedurale Aneurysmaruptur, Aneurysmadurchmesser, Behandlung symptomatischer Aneurysmen und Nikotinabusus) identifizieren, die bei der risikoadaptierten Entscheidungsfindung und Patientenberatung, insbesondere aber beim Therapiemanagement berücksichtigt werden sollten.

Bei symptomatischen Aneurysmen konnte ferner gezeigt werden, dass nach interdisziplinärer Behandlungsentscheidung das funktionelle Outcome nach der Behandlung symptomatischer nicht-rupturierter Aneurysmen bei der Mehrzahl der Patienten sehr gut ist. Die Mehrzahl der Symptome der Hirnnerven- oder Hirnstammkompression erholten sich vor allem im Langzeitverlauf, wobei die Sehnervenkompressionssymptome die geringsten

Erholungsraten aufzeigten. Eine kurze Symptomdauer vor der Behandlung, der Schweregrad der Symptome (leichte/partielle Defizite), das Fehlen einer periprozeduralen Ischämie und mikrochirurgisches Clipping waren unabhängige Faktoren für eine gute Erholung funktioneller Defizite. Diese Daten sollten bei der risikoadaptierten Entscheidungsfindung und Patientenberatung berücksichtigt werden.

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung stellt uns gerade in der älteren Patientenpopulation vor besondere Herausforderungen hinsichtlich des zu erwartenden Outcomes der Patienten. Wir konnten in einer großen Outcome-Studie, die ausschließlich die über 60 jährige Patientenpopulation mit aneurysmatischer SAB in den Fokus stellt zeigen, dass älteren Patienten in initial gutem klinischen Zustand (WFNS I-III) von einer aggressiven Aneurysmabehandlung profitieren. Zurückhaltung scheint hingegen aufgrund der begrenzten kurz- und langfristigen Prognose bei Patienten  $\geq 70$  Jahren mit einem initial schlechten klinischen Score (WFNS IV oder V) geboten zu sein.

Bei gebluteten und ungebluteten arteriovenösen Malformationen, die interdisziplinär neuroradiologisch und mikrochirurgisch behandelt wurden, konnten wir zeigen, dass eine hohe epileptische Anfallsfreiheit der Patienten erzielt werden konnte, die initial durch epileptische Geschehen auffällig wurden. Hingegen traten neue epileptische Anfälle im Verlauf ausschließlich bei Patienten auf, die ein initial AVM-assoziiertes Blutungsereignis hatten. Entsprechend durchgeführte Lebensqualitätsanalysen zeigten lediglich bei den Faktoren Körperschmerz und emotionale Funktion geringere Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung. Niedrigere physische und psychische Werte wurden bei den Patienten gefunden, die sich aufgrund der raumfordernden Blutung des AVMs einer Notfalloperation unterziehen mussten.

Durch die kombinierte Anwendung der nicht-invasiven ce-MRA und TRICKS Sequenzen des 3.0 Tesla MRTs mit der exzellenten Darstellung der venösen Drainage, der exakten Beurteilung der Flussrichtung und der Lumenverhältnisse der venösen Sinus mit der bislang als Goldstandard geltenden arteriellen Subtraktionsangiographie konnte ein Zugewinn in der Behandlungsplanung lateraler duraler arteriovenöser Fisteln verzeichnet werden. Die ce-MRA und TRICKS Sequenzen des 3.0 Tesla MRTs sollen in Zukunft auch als diagnostischer Verlaufsparameter zur Beurteilung nach der Behandlung herangezogen werden.

Bei niedrig- und mittelgradigen lateralen duralen arteriovenösen Fisteln (Cognard Typ I und II) war das Leitsymptom der pulsatile Tinnitus; dieser kann als klinischer Parameter des postinterventionellen Verschlusses angesehen werden, da ein Persistieren desselben mit einem unvollständigen Verschluss der Fistel korrelierte. Zwei interventionelle Verschlusstechniken, das Sinus-erhaltende und das Sinus-okkludierende Verfahren wurden gegeneinander verglichen, wobei das Sinus-erhaltende Verfahren trotz etwas geringerer Verschluss-Raten aber deutlich geringeren Komplikationsraten vorzuziehen ist.

In einer prospektiven Analyse nach akuten zerebralen Läsionen, wie der Subarachnoidalblutung, dem Schädel-Hirn-Trauma, der intrazerebralen Blutung und dem ischämischen Schlaganfall, konnten wir erstmals erhöhte Bradykininspiegel im Liquor nachweisen. Zudem wurde die Dynamik des Anstieges der Bradykininkonzentrationen nach dem akuten schädigenden Ereignis untersucht und entsprechende charakteristische Verläufe in den einzelnen Pathologien gefunden. Die Bradykininspiegel im Liquor, gerade im frühen Stadium, ergaben eine gute Korrelation mit der computertomographisch bestimmten Hirnödementwicklung und dem simultan gemessenen Hirndruck. Sie können als Parameter des sekundären Hirnschadens angesehen werden und liefern somit grundlegende

Informationen für nachfolgende Studien der Bekämpfung des sekundären Hirnschadens, wie auch der klinischen Anwendung von Bradykininantagonisten.

#### IV. Literaturverzeichnis

1. Abdulrauf, S. I., G. M. Malik, and I. A. Awad. Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 44:280-287; discussion 287-288. 1999.
2. Al-Shahi, R., J. S. Fang, S. C. Lewis, and C. P. Warlow. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:547-551. 2002.
3. Al-Tamimi, Y. Z., N. M. Orsi, A. C. Quinn, S. Homer-Vanniasinkam, and S. A. Ross. A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology. *World Neurosurg* 73:654-667. 2010.
4. Asano, S., T. Watanabe, T. Shinohara, S. Takanashi, A. Ogawa, N. Fujii, et al. Importance of the initial grade of subarachnoid hemorrhage in the patients with the age of 80 years and older from a single center analysis. *Acta Neurol Belg* 111:213-216. 2011.
5. Bederson, J. B., I. A. Awad, D. O. Wiebers, D. Piepgras, E. C. Haley, Jr., T. Brott, G. Hademenos, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 102:2300-2308. 2000.
6. Bink, A., J. Berkefeld, M. Wagner, S. J. You, H. Ackermann, M. W. Lorenz, C. Senft, et al. Detection and grading of dAVF: prospects and limitations of 3T MRI. *Eur Radiol* 22:429-438. 2012.
7. Borden, J. A., J. K. Wu, and W. A. Shucart. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. *J Neurosurg* 82:166-179. 1995.
8. Bullinger, M. [Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey]. *Rehabilitation (Stuttg)* 35:XVII-XXVII. 1996.
9. Chen, P. R., S. Amin-Hanjani, F. C. Albuquerque, C. McDougall, J. M. Zabramski, and R. F. Spetzler. Outcome of oculomotor nerve palsy from posterior communicating artery aneurysms: comparison of clipping and coiling. *Neurosurgery* 58:1040-1046; discussion 1040-1046. 2006.
10. Cognard, C., A. Casasco, M. Toevi, E. Houdart, J. Chiras, and J. J. Merland. Dural arteriovenous fistulas as a cause of intracranial hypertension due to impairment of cranial venous outflow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:308-316. 1998.
11. Cognard, C., Y. P. Gobin, L. Pierot, A. L. Bailly, E. Houdart, A. Casasco, J. Chiras, et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology* 194:671-680. 1995.
12. da Costa, L., M. C. Wallace, K. G. Ter Brugge, C. O'Kelly, R. A. Willinsky, and M. Tymianski. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke* 40:100-105. 2009.

13. Davies, M. A., K. TerBrugge, R. Willinsky, T. Coyne, J. Saleh, and M. C. Wallace. The validity of classification for the clinical presentation of intracranial dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg* 85:830-837. 1996.
14. de Rooij, N. K., F. H. Linn, J. A. van der Plas, A. Algra, and G. J. Rinkel. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1365-1372. 2007.
15. Dupont, S., and A. A. Rabinstein. Extent of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage as a risk factor for poor functional outcome. *Neurol Res* 35:107-110. 2013.
16. Elijovich, L., R. T. Higashida, M. T. Lawton, G. Duckwiler, S. Giannotta, S. C. Johnston, et al. Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke* 39:1501-1506. 2008.
17. Enam, S. A., and G. M. Malik. Association of cerebral arteriovenous malformations and spontaneous occlusion of major feeding arteries: clinical and therapeutic implications. *Neurosurgery* 45:1105-1111; discussion 1111-1102. 1999.
18. Ertl, L., H. Bruckmann, M. Kunz, A. Crispin, and G. Fesl. Endovascular therapy of low- and intermediate-grade intracranial lateral dural arteriovenous fistulas: a detailed analysis of primary success rates, complication rates, and long-term follow-up of different technical approaches. *J Neurosurg*:1-8. 2016.
19. Ertl, L., H. Bruckmann, M. Kunz, M. Patzig, C. Brem, R. Forbrig, et al. Assessment and treatment planning of lateral intracranial dural arteriovenous fistulas in 3 T MRI and DSA: A detailed analysis under consideration of time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) and ce-MRA sequences. *Eur Radiol* 26:4284-4292. 2016.
20. Etminan, N., R. D. Brown, Jr., K. Beseoglu, S. Juvela, J. Raymond, A. Morita, J. C., et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology* 85:881-889. 2015.
21. Etminan, N., B. A. Buchholz, R. Dreier, P. Bruckner, J. C. Torner, H. J. Steiger, D., et al. Cerebral aneurysms: formation, progression, and developmental chronology. *Transl Stroke Res* 5:167-173. 2014.
22. Gerlach, R., J. Beck, M. Setzer, H. Vatter, J. Berkefeld, R. Du Mesnil de Rochemont, et al. Treatment related morbidity of unruptured intracranial aneurysms: results of a prospective single centre series with an interdisciplinary approach over a 6 year period (1999-2005). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:864-871. 2007.
23. Gorlach, C., and M. Wahl. Bradykinin dilates rat middle cerebral artery and its large branches via endothelial B2 receptors and release of nitric oxide. *Peptides* 17:1373-1378. 1996.
24. Goto, K., P. Sidipratomo, N. Ogata, T. Inoue, and H. Matsuno. Combining endovascular and neurosurgical treatments of high-risk dural arteriovenous fistulas in the lateral sinus and the confluence of the sinuses. *J Neurosurg* 90:289-299. 1999.
25. Graeb, D. A., and C. L. Dolman. Radiological and pathological aspects of dural arteriovenous fistulas. Case report. *J Neurosurg* 64:962-967. 1986.

26. Groger, M., D. Lebesgue, D. Pruneau, J. Relton, S. W. Kim, J. Nussberger, et al. Release of bradykinin and expression of kinin B2 receptors in the brain: role for cell death and brain edema formation after focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:978-989. 2005.
27. Guglielmi, G., F. Vinuela, I. Sepetka, and V. Macellari. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75:1-7. 1991.
28. Guresir, E., P. Schuss, V. Seifert, and H. Vatter. Oculomotor nerve palsy by posterior communicating artery aneurysms: influence of surgical strategy on recovery. *J Neurosurg* 117:904-910. 2012.
29. Guresir, E., P. Schuss, M. Setzer, J. Platz, V. Seifert, and H. Vatter. Posterior communicating artery aneurysm-related oculomotor nerve palsy: influence of surgical and endovascular treatment on recovery: single-center series and systematic review. *Neurosurgery* 68:1527-1533; discussion 1533-1524. 2011.
30. Hall, J. M. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Ther* 56:131-190. 1992.
31. Hellal, F., D. Pruneau, B. Palmier, P. Faye, N. Croci, M. Plotkine, et al. Detrimental role of bradykinin B2 receptor in a murine model of diffuse brain injury. *J Neurotrauma* 20:841-851. 2003.
32. Hernesniemi, J. A., R. Dashti, S. Juvela, K. Vaart, M. Niemela, and A. Laakso. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* 63:823-829; discussion 829-831. 2008.
33. Hofmeister, C., C. Staph, A. Hartmann, R. R. Sciacca, U. Mansmann, K. terBrugge, et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 31:1307-1310. 2000.
34. Hop, J. W., G. J. Rinkel, A. Algra, and J. van Gijn. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 28:660-664. 1997.
35. Ingall, T., K. Asplund, M. Mahonen, and R. Bonita. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 31:1054-1061. 2000.
36. Johansson, M., K. G. Cesarini, C. F. Contant, L. Persson, and P. Enblad. Changes in intervention and outcome in elderly patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 32:2845-2949. 2001.
37. Jolink, W. M., J. M. van Dijk, C. J. van Asch, G. A. de Kort, A. Algra, R. J. Groen, G. J. Rinkel, et al. Outcome after intracranial haemorrhage from dural arteriovenous fistulae; a systematic review and case-series. *J Neurol* 262:2678-2683. 2015.
38. Kannoth, S., R. Iyer, S. V. Thomas, S. V. Furtado, B. J. Rajesh, C. Kesavadas, et al. Intracranial infectious aneurysm: presentation, management and outcome. *J Neurol Sci* 256:3-9. 2007.
39. Karhunen, P. J., A. Penttila, and T. Erkinjuntti. Arteriovenous malformation of the brain: imaging by postmortem angiography. *Forensic Sci Int* 48:9-19. 1990.

40. Kassell, N. F., T. Sasaki, A. R. Colohan, and G. Nazar. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16:562-572. 1985.
41. Kondziolka, D., L. D. Lunsford, and J. R. Kestle. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 83:820-824. 1995.
42. Kong, D. S., K. H. Kwon, J. S. Kim, S. C. Hong, and P. Jeon. Combined surgical approach with intraoperative endovascular embolization for inaccessible dural arteriovenous fistulas. *Surg Neurol* 68:72-77; discussion 78. 2007.
43. Kretzer, R. M., A. L. Coon, and R. J. Tamargo. Walter E. Dandy's contributions to vascular neurosurgery. *J Neurosurg* 112:1182-1191. 2010.
44. Kumar, A., R. Brown, R. Dhar, T. Sampson, C. P. Derdeyn, C. J. Moran, et al. Early vs. delayed cerebral infarction after aneurysm repair after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 73:617-623; discussion 623. 2013.
45. Kunz, M., Y. Bakhshai, S. Zausinger, G. Fesl, H. Janssen, H. Bruckmann, et al. Interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms: impact of intraprocedural rupture and ischemia in 563 aneurysms. *J Neurol* 260:1304-1313. 2013.
46. Kunz, M., F. Dorn, T. Greve, V. Stoecklein, J. C. Tonn, H. Bruckmann, et al. Long-Term Functional Outcome of Symptomatic Unruptured Intracranial Aneurysms in an Interdisciplinary Treatment Concept. *World Neurosurg* 105:849-856. 2017.
47. Kunz, M., J. Nussberger, M. Holtmannspotter, H. Bitterling, N. Plesnila, and S. Zausinger. Bradykinin in blood and cerebrospinal fluid after acute cerebral lesions: correlations with cerebral edema and intracranial pressure. *J Neurotrauma* 30:1638-1644. 2013.
48. Kwon, B. J., M. H. Han, H. S. Kang, and K. H. Chang. MR imaging findings of intracranial dural arteriovenous fistulas: relations with venous drainage patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:2500-2507. 2005.
49. Lanzino, G., N. F. Kassell, T. P. Germanson, G. L. Kongable, L. L. Truskowski, J. C. Torner, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg* 85:410-418. 1996.
50. Larsen, C. C., and J. Astrup. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg* 79:307-312. 2013.
51. Lasjaunias, P., P. Halimi, L. Lopez-Ibor, J. P. Sicchez, M. Hurth, and N. De Tribolet. [Endovascular treatment of pure spontaneous dural vascular malformations. Review of 23 cases studied and treated between May 1980 and October 1983]. *Neurochirurgie* 30:207-223. 1984.
52. Lenski, M., J. Hofereiter, N. Terpolilli, T. Sandner, S. Zausinger, J. C. Tonn, et al. Dual-room CT with a sliding gantry for intraoperative imaging: feasibility and workflow analysis of an interdisciplinary concept. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018.
53. Mahoney, F. I., and D. W. Barthel. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 14:61-65. 1965.

54. Marmarou, A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus* 22:E1. 2007.
55. Meckel, S., M. Maier, D. S. Ruiz, H. Yilmaz, K. Scheffler, E. W. Radue, et al. MR angiography of dural arteriovenous fistulas: diagnosis and follow-up after treatment using a time-resolved 3D contrast-enhanced technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:877-884. 2007.
56. Moftakhar, P., J. S. Hauptman, D. Malkasian, and N. A. Martin. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. *Neurosurg Focus* 26:E10. 2009.
57. Moftakhar, P., J. S. Hauptman, D. Malkasian, and N. A. Martin. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. *Neurosurg Focus* 26:E11. 2009.
58. Mohr, J. P., M. K. Parides, C. Stapf, E. Moquete, C. S. Moy, J. R. Overbey, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 383:614-621. 2014.
59. Molyneux, A. J., R. S. Kerr, J. Birks, N. Ramzi, J. Yarnold, M. Sneade, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8:427-433. 2009.
60. Murayama, Y., Y. L. Nien, G. Duckwiler, Y. P. Gobin, R. Jahan, J. Frazee, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 98:959-966. 2003.
61. Oda, S., M. Shimoda, A. Hirayama, M. Imai, F. Komatsu, H. Shigematsu, et al. Neuroradiologic Diagnosis of Minor Leak prior to Major SAH: Diagnosis by T1-FLAIR Mismatch. *AJNR Am J Neuroradiol* 36:1616-1622. 2015.
62. Park, J. H., Y. I. Kim, and Y. C. Lim. Clinical outcomes of treatment for intracranial aneurysm in elderly patients. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 16:193-199. 2014.
63. Parkinson, D., and M. West. Traumatic intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 52:11-20. 1980.
64. Perry, J. J., I. G. Stiell, M. L. Sivilotti, M. J. Bullard, J. S. Lee, M. Eisenhauer, et al. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ* 341:c5204. 2010.
65. Pfausler, B., R. Belcl, R. Metzler, I. Mohsenipour, and E. Schmutzhard. Terson's syndrome in spontaneous subarachnoid hemorrhage: a prospective study in 60 consecutive patients. *J Neurosurg* 85:392-394. 1996.
66. Pierot, L. Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: Where are we? *J Neuroradiol* 38:40-46. 2011.
67. Pierot, L., G. Rajpal, K. Kadziolka, and C. Barbe. The place for remodeling technique and stenting in the endovascular management of intracranial aneurysms: a single-center analysis from 2008 to 2010. *Neuroradiology* 54:973-979. 2012.

68. Plesnila, N., J. Schulz, M. Stoffel, J. Eriskat, D. Pruneau, and A. Baethmann. Role of bradykinin B2 receptors in the formation of vasogenic brain edema in rats. *J Neurotrauma* 18:1049-1058. 2001.
69. Raabe, A., V. Seifert, P. Schmiedek, H. Steinmetz, H. Bertalanffy, H. J. Steiger, et al. American Heart, and N. Section of Vascular Neurosurgery of the German Society of. [Recommendations for the management of unruptured intracranial aneurysms]. *Zentralbl Neurochir* 63:70-76. 2002.
70. Radoschewski, M., and B. M. Bellach. [The SF-36 in the Federal Health Survey--possibilities and requirements for application at the population level]. *Gesundheitswesen* 61 Spec No:S191-199. 1999.
71. Raïdo, D. M., N. Ramchurren, Y. Naidoo, S. Naidoo, W. Muller-Esterl, and K. D. Bhoola. Visualisation of bradykinin B2 receptors on human brain neurons. *Immunopharmacology* 33:104-107. 1996.
72. Raïdo, D. M., R. Ramsaroop, S. Naidoo, and K. D. Bhoola. Regional distribution of tissue kallikrein in the human brain. *Immunopharmacology* 32:39-47. 1996.
73. Raps, E. C., J. D. Rogers, S. L. Galetta, R. A. Solomon, L. Lennihan, L. M. Klebanoff, et al. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 50:265-268. 1993.
74. Regoli, D., L. H. Pheng, S. N. Allogho, X. K. Nguyen-Le, and F. Gobeil. Receptors for kinins: from classical pharmacology to molecular biology. *Immunopharmacology* 33:116-122. 1996.
75. Rohn, B., D. Haenggi, N. Etminan, M. Kunz, B. Turowski, and H. J. Steiger. Epilepsy, headache, and quality of life after resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 75:282-288. 2014.
76. Rosengart, A. J., K. E. Schultheiss, J. Tolentino, and R. L. Macdonald. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38:2315-2321. 2007.
77. Sadashivan, C., D. J. Fiorella, H. H. Woo, and B. B. Lieber. Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology. *Ann Biomed Eng* 41:1347-1365. 2013.
78. Sakaki, T., T. Morimoto, H. Nakase, T. Kakizaki, and K. Nagata. Dural arteriovenous fistula of the posterior fossa developing after surgical occlusion of the sigmoid sinus. Report of five cases. *J Neurosurg* 84:113-118. 1996.
79. Schichor, C., N. Terpolilli, J. Thorsteinsdottir, and J. C. Tonn. Intraoperative Computed Tomography in Cranial Neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 28:595-602. 2017.
80. Schmid-Elsaesser, R., M. Kunz, S. Zausinger, S. Prueckner, J. Briegel, and H. J. Steiger. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery* 58:1054-1065; discussion 1054-1065. 2006.
81. Scholler, K., M. Massmann, G. Markl, M. Kunz, G. Fesl, H. Bruckmann, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients: long-term outcome and prognostic factors in an interdisciplinary treatment approach. *J Neurol* 260:1052-1060. 2013.

82. Schuss, P., E. Guresir, J. Berkefeld, V. Seifert, and H. Vatter. Influence of surgical or endovascular treatment on visual symptoms caused by intracranial aneurysms: single-center series and systematic review. *J Neurosurg* 115:694-699. 2011.
83. Seifert, V., R. Gerlach, A. Raabe, E. Guresir, J. Beck, A. Szelenyi, et al. The interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Dtsch Arztbl Int* 105:449-456. 2008.
84. Sobey, C. G., D. D. Heistad, and F. M. Faraci. Mechanisms of bradykinin-induced cerebral vasodilatation in rats. Evidence that reactive oxygen species activate K<sup>+</sup> channels. *Stroke* 28:2290-2294; discussion 2295. 1997.
85. Spetzler, R. F., and N. A. Martin. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65:476-483. 1986.
86. Spetzler, R. F., C. G. McDougall, J. M. Zabramski, F. C. Albuquerque, N. K. Hills, J. J. Russin, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg* 123:609-617. 2015.
87. Spetzler, R. F., and F. A. Ponce. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J Neurosurg* 114:842-849. 2011.
88. Stapf, C., D. L. Labovitz, R. R. Sciacca, H. Mast, J. P. Mohr, and R. L. Sacco. Incidence of adult brain arteriovenous malformation hemorrhage in a prospective population-based stroke survey. *Cerebrovasc Dis* 13:43-46. 2002.
89. Stapf, C., H. Mast, R. R. Sciacca, J. H. Choi, A. V. Khaw, E. S. Connolly, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 66:1350-1355. 2006.
90. Steiger, H. J., and J. M. Tew, Jr. Hemorrhage and epilepsy in cryptic cerebrovascular malformations. *Arch Neurol* 41:722-724. 1984.
91. Stover, J. F., N. K. Dohse, and A. W. Unterberg. Significant reduction in brain swelling by administration of nonpeptide kinin B2 receptor antagonist LF 16-0687Ms after controlled cortical impact injury in rats. *J Neurosurg* 92:853-859. 2000.
92. Sundt, T. M., Jr., and D. G. Piepgras. The surgical approach to arteriovenous malformations of the lateral and sigmoid dural sinuses. *J Neurosurg* 59:32-39. 1983.
93. Tomycz, L., A. S. Haider, and J. Miley. A Combined Open and Endovascular Approach for the Treatment of a Torcular Dural Arteriovenous Fistula. *Cureus* 9:e1874. 2017.
94. Topper, R., E. Jurgens, J. Reul, and A. Thron. Clinical significance of intracranial developmental venous anomalies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:234-238. 1999.
95. Valavanis, A., and M. G. Yasargil. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 24:131-214. 1998.
96. van Beijnum, J., H. B. van der Worp, D. R. Buis, R. Al-Shahi Salman, L. J. Kappelle, G. J. Rinkel, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306:2011-2019. 2011.

97. van Dijk, J. M., K. G. terBrugge, R. A. Willinsky, and M. C. Wallace. Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with long-term persistent cortical venous reflux. *Stroke* 33:1233-1236. 2002.
98. van Gijn, J., and G. J. Rinkel. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 124:249-278. 2001.
99. Vlak, M. H., A. Algra, R. Brandenburg, and G. J. Rinkel. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 10:626-636. 2011.
100. Wahl, M., L. Schilling, A. Unterberg, and A. Baethmann. Mediators of vascular and parenchymal mechanisms in secondary brain damage. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 57:64-72. 1993.
101. Wahl, M., E. T. Whalley, A. Unterberg, L. Schilling, A. A. Parsons, A. Baethmann, et al. Vasomotor and permeability effects of bradykinin in the cerebral microcirculation. *Immunopharmacology* 33:257-263. 1996.
102. Washington, C. W., K. E. McCoy, and G. J. Zipfel. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus* 29:E7. 2010.
103. Weir, B., M. Grace, J. Hansen, and C. Rothberg. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48:173-178. 1978.
104. Wiebers, D. O., J. P. Whisnant, J. Huston, 3rd, I. Meissner, R. D. Brown, Jr., D. G. Piepgras, et al. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103-110. 2003.
105. Wiebers, D. W. J. F. G. M. I. B. R. P. D. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 339:1725-1733. 1998.
106. Zanaty, M., N. Chalouhi, S. I. Tjoumakanis, D. Hasan, R. H. Rosenwasser, and P. Jabbour. Endovascular treatment of carotid-cavernous fistulas. *Neurosurg Clin N Am* 25:551-563. 2014.
107. Zipfel, G. J., M. N. Shah, D. Refai, R. G. Dacey, Jr., and C. P. Derdeyn. Cranial dural arteriovenous fistulas: modification of angiographic classification scales based on new natural history data. *Neurosurg Focus* 26:E14. 2009.

## V. Eigene Publikationen zu diesem Thema (IF gesamt: 28,364)

1. Schmid-Elsaesser R, **Kunz M**, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery*. 2006;58:1054-65. (IF: 2,896) DOI: 10.1227/01.NEU.0000215868.40441.D9
2. Schöller K, Massmann M, Markl G, **Kunz M**, Fesl G, Brückmann H, Pfefferkorn T, Tonn JC, Schichor C. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients: long-term outcome and prognostic factors in an interdisciplinary treatment approach. *J Neurol*. 2013; 260:1052-60. (IF: 3,841) DOI: 10.1007/s00415-012-6758-1
3. **Kunz M**, Bakhshai Y, Zausinger S, Fesl G, Janssen H, Brückmann H, Tonn JC, Schichor C. Interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms: impact of intraprocedural rupture and ischemia in 563 aneurysms. *J Neurol*. 2013; 260: 1304-13 (IF: 3,841) DOI: 10.1007/s00415-012-6795-9
4. **Kunz M**, Nussberger J, Holtmannspoetter M, Bitterling H, Plesnila N, Zausinger. Bradykinin in Blood and Cerebrospinal Fluid after Acute Cerebral Lesions: Correlations with Cerebral Edema and Intracranial Pressure. *Journal of Neurotrauma*. 2013; 30: 1638-1644 (IF: 3,968) DOI: 10.1089/neu.2012.2774
5. Rohn B, Hänggi D, Etminam N, **Kunz M**, Turowski B, Steiger HJ. Epilepsy, headache and quality of life after resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Surg A*. 2014; 75:282-288 (IF: 0,608) DOI: 10.1055/s-0033-1358611
6. Ertl L, Brückmann H, **Kunz M**, Patzig M, Brem C, Forbrig R, Fesl G. Assessment and treatment planning of lateral intracranial dural arteriovenous fistulas in 3 T MRI and DSA: A detailed analysis under consideration of time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS)

and ce-MRA sequences. Eur Radiol. 2016; 26(12):4284-4292 (IF: 3,967) DOI: 10.1007/s00330-016-4335-1

7. Ertl L, Brückmann H, **Kunz M**, Crispin A, Fesl G. Endovascular therapy of low and intermediate grade lateral intracranial dural arteriovenous fistulas - a detailed analysis of primary success rate, complication rates and long term follow up of different technical approaches. J Neurosurg. 2017; 126:360-367 (IF: 4,059) DOI: 10.3171/2016.2.JNS152081

8. **Kunz M**, Dorn F, Greve T, Stoecklein V, Tonn JC, Brückmann H, Schichor C. Long-term functional outcome of symptomatic unruptured intracranial aneurysms in an interdisciplinary treatment concept. World Neurosurg. 2017 Sep;105:849-856. (IF: 2,592) DOI: 10.1016/j.wneu.2017.06.028

9. **Kunz M\***, Siller S\*, Nell C, Schniepp R, Dorn F, Huge V, Pfister W, Tonn JC, Schichor C. Low-dose versus therapeutic range intravenous unfractionated heparin prophylaxis in the treatment of patients with severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage after aneurysm occlusion. World Neurosurgery 2018 Sep;117:e705-e711 (Kunz M and Siller S both contributed equally to this work) (IF: 2.592) DOI: 10.1016/j.wneu.2018.06.118

**VI. Zusätzliche Veröffentlichungen zu weiteren Themen der neurochirurgischen Forschung (IF gesamt: 45,407)**

1. **Kunz M**, Schulte-Altedorneburg G, Uhl E, Schmid-Elsaesser R, Schöller K, Zausinger S. Three-dimensional constructive interference in steady-state magnetic resonance imaging in obstructive hydrocephalus: relevance for endoscopic third ventriculostomy and clinical results. *J Neurosurg.* 2008; 109: 931-938. (IF: 2,124) DOI: 10.3171/JNS/2008/109/11/0931
2. Stavrinou P\*, **Kunz M\***, Lehner M, Heger A, Müller-Felber W, Tonn JC, Peraud A. Children with tethered cord syndrome of different etiology benefit from microsurgery - a single institution experience. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27: 803-810. (Stavrinou P and Kunz M contributed equally to this work) (IF: 1,542) DOI: 10.1007/s00381-010-1374-9
3. **Kunz M\***, Thon N\*, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, Geisler J, la Fougere C, Lutz J, Linn J, Kreth S, von Deimling A, Tonn JC, Kretzschmar HA, Pöpperl G, Kreth FW. Hot spots in dynamic<sup>18</sup>FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncology.* 2011; 13: 307-316. (Kunz M and Thon N contributed equally to this work) (IF: 5,723) DOI: 10.1093/neuonc/noq196
4. Armbruster L, **Kunz M**, Ertl-Wagner B, Tonn JC, Peraud A. Microsurgical outlet restoration in isolated fourth ventricular hydrocephalus: a single-institutional experience. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28: 2101-7. (IF: 1,241) DOI: 10.1007/s00381-012-1887-5
5. **Kunz M**, Lehner M, Heger A, Armbruster L, Weigand H, Mast G, Peraud A. Neurodevelopmental and esthetic results in children after surgical correction of metopic suture synostosis: a single institutional experience. *Childs Nerv Syst.* 2014; 30: 1075-82. (IF: 1,163) DOI: 10.1007/s00381-013-2340-0
6. Suchorska B, **Kunz M**, Schniepp R, Jahn K, Goetz C, Tonn JC, Peraud A. Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and

differential valves. Acta Neurochir 2015; 157: 703–709 (IF: 1,617) DOI: 10.1007/s00701-015-2345-4

7. Thon N\*, **Kunz M\***, Armbruster L, Jansen N, Eigenbrod S, Kreth S, Lutz J, Egensperger R, Giese A, Herms J, Weller M, Kretzschmar H, Tonn JC, Fougère Ch, Kreth FW. Dynamic 18F-FET PET in suspected WHO grade II gliomas defines distinct biological subgroups with different clinical courses. Int. J. Cancer: 2015; 136: 2132-2145. (Thon N and Kunz M contributed equally to this work) (IF: 5,531) DOI: 10.1002/ijc.29259

8. Stoecklein VM, Lummel N, Ertl L, **Kunz M**, Tonn JC, Mueller S. Pediatric Giant Cell Glioblastoma Mimicking Hemorrhage Secondary to Ischemic Stroke. Pediatric Neurology 2015, 53: 459-461. (IF: 1,150) DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.08.002

9. Terpolilli NA, Rachinger W, **Kunz M**, Thon N, Flatz WH, Tonn JC, Schichor C. Orbit-associated tumors: navigation and control of resection using intraoperative computed tomography. J Neurosurg. 2016; 124: 1319-1327 (IF: 3,443) DOI: 10.3171/2015.5.JNS15330

10. Schulte-Altedorneburg G, Linn J, **Kunz M**, Brückmann H, Zausinger S, Morhard D. Visualization of Liliequist's membrane prior to endoscopic third ventriculostomy. Radiol Med 2016; 121: 200-205 (IF: 1,795) DOI: 10.1007/s11547-015-0588-z

11. **Kunz M**, Nachbichler SB, Ertl L, Fesl G, Egensperger R, Niyazi M, Schmid I, Tonn JC, Peraud A, Kreth FW. Early treatment of complex located pediatric low-grade gliomas using iodine-125 brachytherapy alone or in combination with microsurgery. Cancer Medicine. 2016; 5: 442-453. (IF: 3,362) DOI: 10.1002/cam4.605

12. Goldschagg N, Feil K, Ihl F, Krafczyk S, **Kunz M**, Tonn JC, Strupp M, Peraud A. Decompression in Chiari malformation: Clinical, oculor motor, cerebellar and vestibular outcome. Frontiers in Neurology 2017; 8: 292 (IF: 3,552) DOI: 10.3389/fneur.2017.00292

13. Rachinger W, Oehlschlaegel F, **Kunz M**, Fuetsch M, Schichor C, Thurau S, Schopohl J, Seelos K, Tonn JC, Kreth FW. Cystic Craniopharyngiomas: Microsurgical or stereotactic

treatment? Neurosurgery 2017; 80 (5): 733-743 (IF: 3,780) DOI:

10.1227/NEU.0000000000001408

14. **Kunz M**, Albert NL, Unterrainer M, la Fougere C, Egensperger R, Schüller U, Lutz J, Kreth S, Tonn JC, Kreth FW, Thon N. Dynamic 18F-FET PET is a powerful imaging biomarker in gadolinium-negative gliomas. Neuro Oncology 2018 Jun 9. doi: 10.1093/neuonc/noy098. [Epub ahead of print] (IF: 9,384) DOI: 10.1093/neuonc/noy098

## VII. Curriculum Vitae

### **Persönliche Daten:**

---

Name: Dr. med. Mathias Kunz  
Beruf: Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik der LMU – Campus Großhadern  
Ausbildung: Facharzt für Neurochirurgie  
Geburtsdatum: 25.02.1977  
Geburtsort: Kempten Allgäu  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet

### **Schulausbildung:**

---

1983 – 1987 Grundschule Wildpoldsried  
1987 – 1996 Carl-von-Linde Gymnasium, Kempten  
1996 Allgemeine Hochschulreife

### **Hochschulausbildung:**

---

1998 – 2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität München  
2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2004 Approbation

### **Beruflicher Werdegang:**

---

06/2004 – 10/2004 Arzt im Praktikum in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU München

seit 10/2004      Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU München

seit 05/2011      Facharzt für Neurochirurgie

seit 01.04.2012    Funktionsoberarzt der Neurochirurgischen Klinik

seit 01.04.2013    Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik

seit 01.01.2018    Leiter der Funktionsbereiche pädiatrische Neurochirurgie, Epilepsie-chirurgie und Hydrocephalus

---

**Weiterbildungen:**

---

05/2006      Weiterbildungskurs „Intraoperativer Ultraschall in der Neurochirurgie“ Kantonsspital St. Gallen

11/2006      Fachkunde Rettungsdienst

2008 - 2012    Weiterbildung im Rahmen der Europäischen Gesellschaft für Neurochirurgie (EANS) (Kursprogramm in Prag, Padua, Tallinn und Pecs)

03/2011      Schriftliches Examen EANS Kurs zum Erlangen des Europäischen Facharztes

11/2011      Fortbildungsveranstaltung DGNC „Pädiatrische Neurochirurgie“ Seeheim

11/2015      11. Münchener Prüfarztkurs (AMG)Prüfarztkurs

07/2015      4. Transnasaler Schädelbasiskurs, München

07/2017      AO Neurotraumakurs in Murnau

02/2018      Grundlagenkurs der NCAFW – intraoperatives Neurophysiologisches Monitoring in der Neurochirurgie

02/2018      Kurs für pädiatrische Neurochirurgie der DGNC

06/2018      Fachkunde in der Röntgendiagnostik

### **Wissenschaftlicher Werdegang und Lehre:**

---

- 2002 - 2005      Promotionsarbeit an der Neurochirurgischen Klinik Ludwig-Maximilians  
Universität München Betreuer: PD Dr. med. R. Schmid-Elsaesser †  
Thema: Nimodipin versus Magnesium als Vasospasmusprophylaxe bei  
der Behandlung von Patienten mit aneurysmatischer  
Subarachnoidalblutung – Eine prospektiv randomisierte  
Pilotstudie. Note: Magna cum laude
- 2009 - 2010      Betreuung der Promotion von Cand. med. Y. Bakhshai zum Thema:  
Treatment of unruptured intracranial aneurysms: Impact of  
intraprocedural rupture and ischemia in a single center series of 564  
aneurysms. Note: Magna cum laude
- seit 2004      studentische Lehre: MECUM Blockpraktika Neurologie und  
Neurochirurgie: Praktische Ausbildung und klinische Visite am  
Krankenbett, Seminare und Vorlesungen.
- seit 2015      Betreuung der Promotion von Cand. med. C. Nell zum Thema:  
Therapeutisch vs. low-dose Heparinisierung bei Patienten mit schwerer  
SAB mit begleitender Parenchymblutung im intensivmedizinischen Setting.  
Risikoanalyse der Blutungs- und thrombembolischer Komplikationen.

## **VIII. Danksagung**

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn für die fortwährende Unterstützung meiner persönlichen, klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn. Besonders möchte ich hier seine Begeisterung nicht nur für exzellente experimentelle sondern auch klinische Forschung hervorheben, die diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Darüber hinaus danke ich den Mitgliedern des Fachmentorates, namentlich Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn, Herrn PD Dr. med. Christian Schichor und Herrn Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister für die wissenschaftliche Betreuung im Rahmen des Habilitationsverfahrens.

Hier möchte ich im Besonderen Herrn PD Dr. med. Christian Schichor für die mittlerweile über 10 Jahre währende exzellente sowohl klinische wie auch wissenschaftliche Zusammenarbeit auf dem Gebiet der vaskulären Neurochirurgie danken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians Universität München, Campus Großhadern danke ich für die fortwährende Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Plesnila danke ich für die begeisternde wissenschaftliche Zusammenarbeit in Bezug auf den sekundären Hirnschaden.

Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann, Direktor der Abteilung für Neuroradiologie, und seinem gesamten Team danke ich für die Unterstützung klinischer und wissenschaftlicher Art bei der interdisziplinären Behandlung komplexer Gefäßmissbildungen.

Herrn PD Dr. Robert Schmid-Elsaesser, der leider viel zu früh verstorben ist, danke ich dafür, dass er mir ein großer Lehrmeister und Förderer war und in mir die Begeisterung für die vaskuläre Neurochirurgie geweckt hat.

Einzig durch die mir durch meine Eltern gegebene Möglichkeit, mich frei zu entfalten aber vor allem durch das zwar oft sehr strapazierte – aber nie gebrochene - Verhältnis und den immerwährenden Rückhalt meiner Frau und unserer drei Kinder war es möglich, diese Arbeit zu erstellen.