

Aus dem
Evangelischen Klinikum Bethel
Klinik für Neurochirurgie

Einfluss der intraoperativen Eröffnung der viszeralen
Neomembran auf die Rezidivrate bei der operativen
Behandlung von chronischen Subduralhämatomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Alnaouq, Salem

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Pietilä

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

Tag der Disputation: 05.02.2020

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung.....	7
1.1	Epidemiologie und Pathophysiologie des cSDH.....	7
1.2	Klinische Symptome des cSDH.....	9
1.3	Diagnostik des cSDH.....	10
1.4	Therapie des cSDH.....	12
1.4.1	Konservative Therapie des cSDH.....	12
1.4.2	Operative Therapie des cSDH.....	14
1.4.2.1	Bohrlochtrepanation ohne Drainageneinlage.....	14
1.4.2.2	Bohrlochtrepanation mit Drainageneinlage.....	15
1.4.2.3	Bohrlochtrepanation mit Eröffnung der viszeralen Neomembran und Drainageneinlage.....	16
1.4.2.4	Minibohrlochtrepanation.....	17
1.4.2.5.	Osteoplastische Kraniotomie.....	18
1.4.2.6	Der subduro-peritonealer Shunt.....	19
1.5	Der postoperativer Verlauf.....	20
1.5.1	Das relevante Rest/Rezidivhämatom des cSDH.....	20
1.5.2	Antikoagulation und das Rezidivrisiko des cSDH.....	21
1.5.3	Thrombozytenaggregationshemmung und das Rezidivrisiko des cSDH.....	22
1.5.4	Folgen der relevanten Rest/Rezidivhämatome im postoperativen Verlauf.....	23
1.6	Studienziele.....	23
2.	Patienten und Methoden.....	25
2.1	Patientenkollektiv.....	25
2.2	Datenerhebung.....	26
2.2.1	Exemplarisches Beispiel der cCT-Auswertung bei rezidivfreiem Verlauf.....	30
2.2.2	Exemplarisches Beispiel der cCT-Auswertung bei Nachweis eines relevanten Rest/Rezidivhämatoms ohne Operationsindikation.....	31
2.2.3	Exemplarisches Beispiel der cCT-Auswertung bei	

	relevantem Rest/Rezidivhämatom mit erneuter Operationsindikation.....	33
2.3	Statistische Auswertung.....	34
3.	Ergebnisse.....	36
3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	37
3.2	Patientenverteilung über den Beobachtungszeitraum.....	39
3.3	Häufigkeit der Traumaanamnese bei der Diagnosestellung des cSDH.....	40
3.4	Vorbehandlung mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern.....	41
3.5	Präoperative Diagnostik.....	42
3.6	Seitenlokalisierung des cSDH.....	43
3.7	Intraoperatives Vorgehen.....	44
3.8	Der Nachweis vom relevanten Rest/Rezidivhämatom im postoperativen Verlauf.....	45
3.9	Die Reoperationsrate bei relevantem Rest/Rezidivhämatom des cSDH.....	47
3.10	Effekt von Acetylsalicylsäure (ASS) auf das relevante Rest/Rezidivhämatom des cSDH.....	49
3.11	Effekt von Phenprocoumon auf das relevante Rest/Rezidivhämatom des cSDH.....	51
3.12	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	54
4.	Diskussion.....	56
4.1	Entstehung, Diagnostik und bisherige Therapiemethoden des cSDH.....	56
4.2	Die Eröffnung der viszeralen Neomembran des cSDH als rezidivsenkender Faktor.....	59
4.3	Ergebnisse der Studie.....	61
4.4	Schlussfolgerung.....	68
5.	Zusammenfassung.....	69
6.	Literaturverzeichnis.....	71
7.	Anhänge.....	77

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis:

Abbildung 1.....	11
Abbildung 2.....	12
Abbildung 3.....	15
Abbildung 4.....	17
Abbildung 5.....	18
Abbildung 6.....	29
Abbildung 7.....	30
Abbildung 8.....	30
Abbildung 9.....	31
Abbildung 10.....	31
Abbildung 11.....	32
Abbildung 12.....	33
Abbildung 13.....	33
Abbildung 14.....	34
Abbildung 15.....	34
Abbildung 16.....	37
Abbildung 17.....	38
Abbildung 18.....	39
Abbildung 19.....	40
Abbildung 20.....	41
Abbildung 21.....	42
Abbildung 22.....	43
Abbildung 23.....	46
Abbildung 24.....	47
Abbildung 25.....	50
Abbildung 26.....	53
Tabelle 1.....	66

Abkürzungen:

ASS : Acetylsalicylsäure

bzw. : beziehungsweise

cCT : craniale Computertomographie

cm : Zentimeter

INR : International Normalized Ratio

mm : Millimeter

cSDH : chronisches Subduralhämatom

MRT : Magnetresonanztomographie

PPSB : **P**rothrombin-**P**rokonverti-**S**tuart-**P**rower-Faktor-antihämophiler Faktor **B**

SHT : Schädel-Hirn-Trauma

SD : *standard deviation*

s.s. : statistisch signifikant

vNM : viszerale Neomembran

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie des chronischen Subduralhämatoms

Mit der stetig ansteigenden Inzidenz der Diagnose des chronischen Subduralhämatoms (cSDH) steigt das Interesse an der Erforschung weiterer Therapieansätze (Ducruet et al. 2012, Illescu 2015). Die steigende Inzidenz ist durch den vermehrten Einsatz von bildgebenden Verfahren und die deutlich höhere Lebenserwartung der Menschen bedingt. Die Therapie des cSDH wird weiterhin kontrovers diskutiert (Liu et al. 2014, Pietrowski und Krombholz-Reindl 1996).

Die Inzidenz beträgt bei Patienten bis zum 65. Lebensjahr 3,4 pro 100 000 Einwohner und bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahres zwischen 8,2 und 58 pro 100 000 (Ducruet et al. 2012, Asghar et al. 2002, Cousseau et al. 2001). Es wird erwartet, dass in den kommenden Jahren die Anzahl der bildgebend diagnostizierten cSDH steigen und in 25 Jahren verdoppelt sein wird (Ducruet et al 2012, Cousseau et al. 2001, Illescu 2015). Diese Prognose unterstreicht zusätzlich die Notwendigkeit zum genauen Verständnis der Pathophysiologie und Entwicklung von optimalen operativen Therapieansätzen bei der Behandlung des cSDH.

Das cSDH entsteht durch die Bildung und Anhäufung von Hämatomanteilen in dem real nicht existierenden Subduralraum (Haines et al. 1993, Schachenmayr und Friede 1978). Der Subduralspalt (= *patium subdurale*) befindet sich zwischen der *Dura mater cerebri* und der *Arachnoidea mater*. Infolge traumatischer Einwirkung werden eine oder mehrere Brückenvenen lädiert, welche das venöse Blut von der Hirnoberfläche in den *Sinus sagittalis superior* drainieren. In 20-30 % der Fälle entsteht durch Verletzung der Äste der *Arteria meningea media* ein cSDH. Durale arterio-venöse Fisteln, die sehr selten vorkommen, können bei Ruptur eine spontane subdurale Blutung verursachen, die im Verlauf chronifizieren kann (de Aguiar et al. 2016, Ogawa et al. 2010).

Bei 52-77% der diagnostizierten cSDH ist anamnestisch ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) unterschiedlicher Schwere wenige Wochen vor Symptombeginn eruierbar (Bokka und Trivedi 2016 (66%), Neto et al. 2015 (52%), Baechli et al. 2004 (77%), Asghar et al. 2002 (57%), Van Havenbergh et al. 2014 (54%), Cameron 1978 (63%)). Begünstigende Faktoren sind hierbei chronischer Alkoholabusus, cerebrales Anfallsleiden und Hirnatrophie (Lee 2016, Sajanti und Majamaa 2003, Cameron 1978).

Das cSDH wird nach einem Trauma verzögert symptomatisch (Bokka und Trivedi 2016, Farhat et al. 2015, Ito et al. 1976). Nach einer Mikroblutung in den Subduralspalt findet eine Fibrinolyse und konsekutive Verflüssigung der akuten Blutanteile statt (Ito et al. 1976). Infolgedessen entsteht eine reaktive und aseptische Entzündung mit der folgenden Synthese von Kollagenfasern und Fibrinogen auf der Durainnenfläche. Innerhalb von vier bis sechs Tagen bildet sich ein Blutgerinnsel und innerhalb von zehn bis 20 Tagen bildet sich sodann zwischen der *Dura mater* und dem Blutgerinnsel eine fibröse Membran. Diese kann sich auch zwischen dem Blutgerinnsel und der *Arachnoidea* formieren. Die fibröse Membran breitet sich flächig über der viszeralen *Dura* aus, mit dem Ergebnis der Ausbildung einer Neomembran. Die Neomembran besteht aus fibrösen Strukturen und fragilen, minderwertigen Kapillaren, welche zu der äußeren (parietalen) Membran des cSDH wird (Shim et al. 2007, Ito et al. 1976). Mit der weiteren Flächenausdehnung des fibrinösen Plaques um das Blutgerinnsel entsteht schließlich auch die innere bzw. viszerale Neomembran (vNM) des cSDH. Dieser Prozess - beginnend mit der initialen Blutung bis zur Bildung einer Hämatom-Neomembran - dauert etwa zwei bis drei Wochen (Bokka und Trivedi 2016, Kyoung et al. 2015, Shim et al. 2007, Nagahori et al. 1993, Ito et al. 1976). Nach Ausbildung der Neomembran mit ihren vulnerablen Kapillaren finden dann wiederholte Mikroblutungen statt, die zur protrahierten Größenzunahme des cSDH und zur Entstehung eines klinisch-neurologischen Korrelats beitragen (Bokka und Trivedi 2016, Kyoung et al. 2015, Shim et al. 2007, Nagahori et al. 1993, Ito et al. 1976).

Bei progredientem cSDH mit daraus resultierender Erweiterung des subduralen

Spaltes, können auch erneut Brückenvenen lädiert werden, welches die Entstehung von neuen Membranen und rasche Zunahme des Hämatoms begünstigt (Bokka und Trivedi 2016). In einer Arbeit von Ito und Mitarbeitern (1978) konnte eine erhöhte Konzentration vom Gewebefibrinolyseaktivator nachgewiesen werden, welcher in der Hämatomhöhle Plasminogen in aktives Plasmin verwandelt. Dieses wiederum setzt Fibrinogen in Fibrin und Fibrinogenabbauprodukte um (Ito et al. 1987). Diese lokale Hyperfibrinolyse mit hohen lokalen Konzentrationen von Gewebefibrinogenaktivator und Plasmin im Verhältnis zu Antiplasmin führt zu wiederholten Einblutungen in das cSDH“ (Ito et al. 1978, Piotrowski und Krombholz-Reindl 1996). Die Annahme, dass der quantitative Progress des cSDH hauptsächlich durch die Wirkung des osmotischen Gradienten zwischen dem Subduralraum und des venösen Gefäßsystems forciert wird, ist überholt (Cecchini 2015, Tang et al. 2011).

Für den Mechanismus der Entstehung eines cSDH wurden diverse Kofaktoren diskutiert. Dazu zählen eine altersbedingte Hirnatrophie, chronischer Alkoholismus, Epilepsie, Implantation eines Liquorshunts, Sturzneigung und die Einnahme von gerinnungskompromittierenden Medikamenten (Bokka und Trivedi 2016, Ducruet et al. 2012). Ferner wird angenommen, dass die o.g. selbstunterhaltenden Mikroblutungen im Subduralspalt durch Antikoagulation begünstigt und auf diesem Weg die langsame Entstehung von cSDH gefördert werden (Tao et al. 2016, Rust et al. 2006, Cartmill et al. 2000, Chen und Levy 2000). In einer prospektiven Studie von Baechli und Kollegen (2004) waren 41% der neurochirurgisch eingewiesenen Patienten mit einem cSDH mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern vorbehandelt. Bei Hrabovsky und Kollegen (2014) waren es 43% des untersuchten Patientenkollektivs.

1.2 Klinische Symptome des cSDH

Das klinisch-neurologische Bild eines raumfordernden cSDH ist vielfältig. Es kann einen globalen intrakraniellen Druckanstieg (Somnolenz, Antriebsminderung, Kopfschmerzen, Übelkeit), fokale-neurologische Ausfälle (Paresen der Extremitäten, Sprachstörung/Sprechstörung, Dysästhesien, Hirnnervenausfälle) oder epileptische Anfälle auslösen. Außerdem kann es zu einer Wesensänderung und/oder zu kognitiven Einbußen führen (Hsieh et al. 2016). Während die Bewusstseinsstörung das häufigste Symptom bei älteren Patienten (>65 Jahre) ist, leiden Patienten unter 65 Jahren häufiger unter Kopfschmerzen (Neto et al. 2015).

1.3 Diagnostik des cSDH

Das Mittel der Wahl zum Nachweis eines cSDH ist die craniale Computertomographie (cCT) (Dudoit et al. 2016, Chen und Levy 2000). Das cSDH erscheint im nativen cCT als sichelförmige, hirnappenüberschreitende, meist iso- oder hypodense Formation auf der Kortexoberfläche (Abbildung 1A,B). Nach Kontrastmittelapplikation reichern die Neomembranen typischerweise an. Meist werden kleinere frische, somit hyperdense Blutkomponenten als Zeichen der Krankheitsdynamik gesehen (Dudoit et al. 2016). Das einseitige cSDH zeichnet sich in der cCT-Bildgebung durch einen Masseneffekt aus, wie die Verlagerung der betroffenen Hemisphäre, Kompression der Seitenventrikel und Mittellinienverlagerung zur Gegenseite (Abbildung 1A). Bei beidseitigen cSDH kann die Mittellinienverlagerung bei ähnlich starker Ausdehnung unterbleiben, da der mechanische Druck des cSDH von beiden Seiten einwirkt. Die intrazerebrale Druckauswirkung ist dann anhand der Verlagerung der Hirnoberfläche auf beiden Seiten und der Aufhebung der Hirnfurchenzeichen erkennbar (Abbildung 1B) (Hsieh et al. 2016).

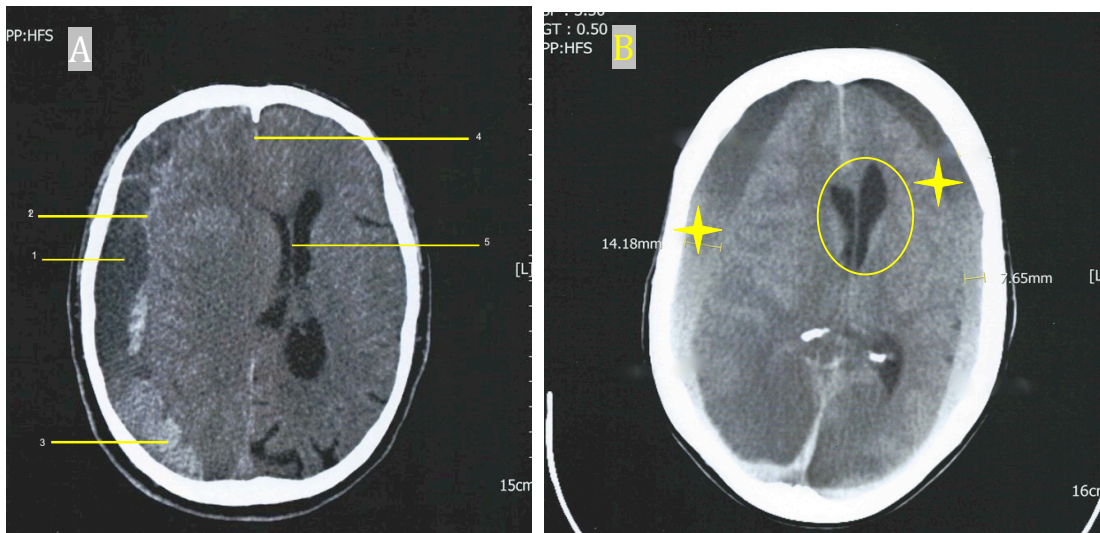


Abbildung 1A,B:

Native cCT. (A) 80jähriger Patient mit einem rechtsseitigen cSDH (1), einer vNM (2) und frischen Blutanteilen (3). Bei dem einseitigen Hämatom deutliche Verlagerung des *Septum pellucidum* (5) nach links von der Mittellinie und *Falx cerebri* (4). (B): cCT einer 68jährigen Patientin mit beidseitigem cSDH (gelbe Sterne). Eine Mittellinienverlagerung nach links (Kreis) ist aufgrund des größeren Hämatoms rechts zu sehen.

In der T1-Wichtung der cranialen Magnetresonanztomographie (MRT) imponiert das cSDH zu 59% hyperintens (Abbildung 2B). In 52% der Fälle kann es in der MRT-Bildgebung mit gemischter Intensität zur Darstellung kommen (Senturk et al. 2010). Senturk und Kollegen konnten zudem nachweisen, dass die MRT-Bildgebung deutlich sensitiver zur Detektion der Hämatommembranen und der Septen innerhalb des cSDH als die cCT-Diagnostik ist. Die Hämatomausdehnung erschien in der MRT signifikant größer als in der cCT (Senturk et al. 2010). Die MRT-Bildgebung ist daher weniger geeignet zur Verlaufsbeurteilung des Hämatoms. Sie dient vielmehr zur Diagnostik bei postoperativen Komplikationen, beispielsweise zum Ausschluss oder Nachweis einer subduralen Infektion (Limm et al. 2003, Weingarten et al. 1989).

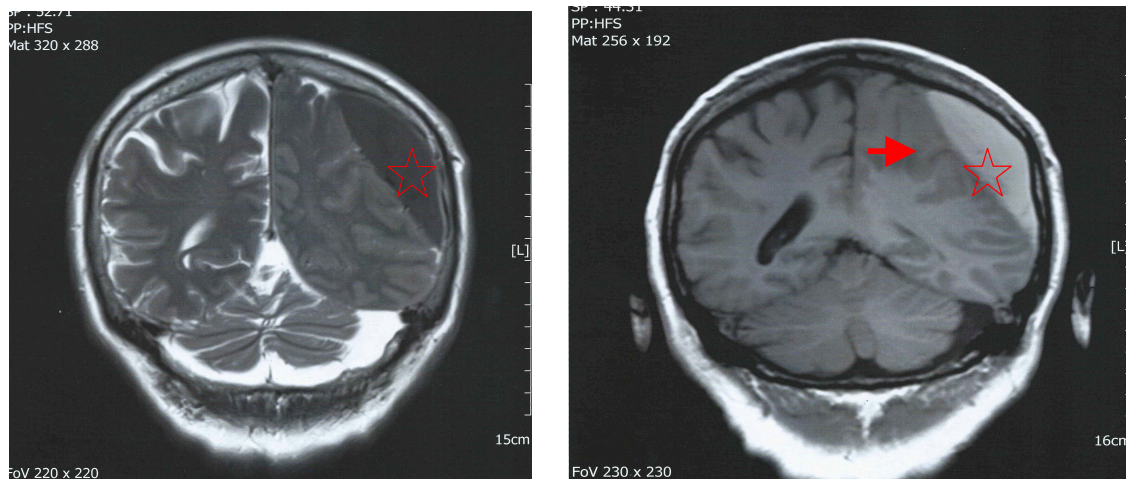


Abbildung 2A,B:

(A) Eine T2-gewichtete koronare MRT eines 57jährigen Patienten mit einem linksseitigen cSDH (Stern). Die linke Hemisphäre wird durch das hypointense cSDH komprimiert. (B) In der T1-Wichtung hingegen kommt das Hämatom (Stern) hyperintens im Vergleich zum Hirnparenchym (Pfeil) zur Darstellung.

1.4 Therapie des cSDH

1.4.1 Konservative Therapie des cSDH

Bei der Entscheidungsfindung eines Behandlungsplanes des cSDH werden verschiedene Aspekte berücksichtigt. Ein cSDH wird meistens erst nach dem Auftreten von klinischen Symptomen diagnostiziert, wenn eine intrakranielle Raumforderung im dynamischen Prozess der Hämatomentstehung erreicht wird (Abschnitt 1.2). Die häufig langsam progrediente klinische Verschlechterung wird durch den weiter oben beschriebenen Pathomechanismus erklärt (Tang et al. 2011, Nagahori et al. 1993) (Abschnitt 1.1). Oft liegt anamnestisch ein Bagateltrauma vor, welches für die Entstehung des Hämatoms relevant ist. Nach der Diagnose eines cSDH wird in der Literatur eine für den Patienten erinnerliche Traumaanamnese mit 54 bis 77% angegeben (Bokka und Trivedi 2016, Baechli et al. 2004, Marshman et al. 2015, Asghar et al. 2002).

Ein asymptomatisches cSDH kann bei fehlenden neurologischen Defiziten konservativ behandelt werden; blutgerinnungskompromittierende Medikation muss, soweit keine Kontraindikationen bestehen, abgesetzt, jegliche Sturzereignisse vermieden werden. Als Verlaufskontrollen dienen neben der

regelmäßigen klinisch-neurologischen Untersuchung bildgebende Verfahren, in erster Linie die cCT (Abschnitt 1.3). In manchen Studien wurde der konservativ-therapeutische Nutzen einer Dexamethasonapplikation untersucht. In einer placebokontrollierten, randomisierten Studie von Prud'homme und Kollegen (2016) wurde ein konservativer Behandlungsplan für 20 Patienten mit cSDH für einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten erstellt. Bei drei Patienten von insgesamt zehn der Placebogruppe wurde eine neurochirurgische Intervention bei Hämatomprogress notwendig, während der Versuchsgruppe aus zehn Patienten täglich 12 mg Dexamethason für drei Wochen oral verabreicht wurden. Wegen eines Hämatomprogresses in der Versuchsgruppe musste ein Patient neurochirurgisch-operativ versorgt werden. Bei allen operierten und konservativ behandelten Patienten konnte bildgebend eine komplette Remission nach einer Beobachtungszeit von sechs Monaten verzeichnet werden (Prud'homme et al. 2016).

In einer weiteren Studie von Thotakura und Marabathina (2015) wurden 26 Patienten mit cSDH mit der vierwöchigen Gabe von Dexamethason (täglich 3x4mg) erfolgreich behandelt. In der Studie lag der Mittelwert der Hämatabreite bei 2,1 cm. Eine erfolgreiche Remission durch die Gabe von Dexamethason ohne operative Intervention konnte bei 11 Patienten erreicht werden, bei denen eine niedrige Densität des cSDH in der cCT (gemessen in Hounsfield-Einheiten) vor Behandlungsbeginn dokumentiert wurde. Aufgrund der Dexamethasontherapie wurden in beiden Studien signifikante Nebenwirkungen wie Hyperglykämie und Gastritis festgestellt (Thotakura et al 2015).

Die konservative Therapie eines cSDH ist eine vertretbare Option bei geringer Größenausdehnung des Hämatoms und bei minimalen neurologischen Einschränkungen wie beispielsweise Kopfschmerzen. Für alle anderen Patienten, die den Großteil der Betroffenen ausmacht, bleibt die operative Behandlung die Methode der ersten Wahl (Iliescu 2015, Liu et al. 2014, Voelker 2000).

1.4.2 Operative Therapie des cSDH

Die Wahl der operativen Behandlungsstrategie wird kontrovers diskutiert. Allen operativen Verfahren ist die Trepanation sowie Inzision der *Dura mater* gemein. In einer Metaanalyse von Liu und Mitarbeitern (2014) wurden die bisher ausgeübten operativen Prozeduren analysiert. Neben der am weitesten verbreiteten Methode der Bohrlochtrepanation, gegebenenfalls mit osteoklastischer Erweiterung und der anschließenden subduralen Einlage eines geschlossenen Drainagesystems, beschrieben die Verfasser auch die Methoden der klassischen Kraniotomie sowie der minimalinvasiven Minibohrlochtrepanation. Beim letztgenannten Verfahren werden ein oder zwei voneinander getrennte Bohrungen der Kalotte mit einem Durchmesser von ein- bis fünf mm durchgeführt. Zusammengefasst wurde die Evakuierung des cSDH über Bohrlochtrepanation, subdurale Spülung und Einlage einer subduralen Drainage in einem geschlossenen System präferiert (Liu et al. 2014).

Im Folgenden sollen die verschiedenen operativen Strategien im Einzelnen erläutert werden.

1.4.2.1 Bohrlochtrepanation ohne Drainageneinlage

Der Eingriff wird in Lokal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt. Der Kopf wird in Rückenlage zur gesunden Seite hin gedreht. Es wird nach einer linearen Hautinzision eine osteoklastische Trepanation mit einem Durchmesser von 8-11 mm durchgeführt (Abbildung 3). Gegebenenfalls erfolgt eine zirkuläre osteoklastische Erweiterung der Trepanation mit Stanzen um weitere 1-10 mm. Anschließend wird die *Dura mater* und die darunter liegende parietale subdurale Neomembran eröffnet. Das cSDH wird auf diesem Weg evakuiert. Der Subduralraum wird sodann mit isotoner Natriumchlorid-Lösung (NaCl-Lösung) gespült (Kyoung-Min et al. 2015, Ishibashi et al. 2011, Zakaria et al. 2008).

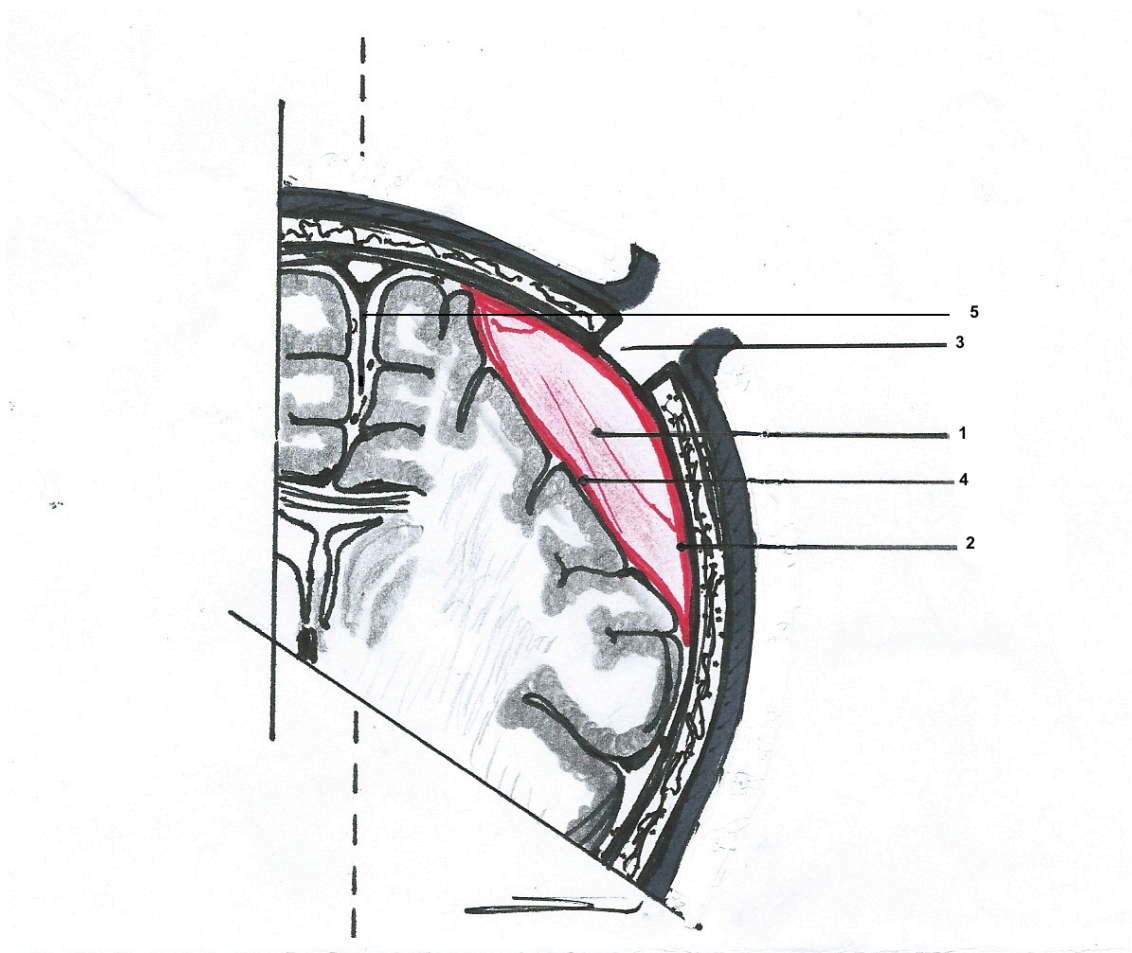


Abbildung 3:

Schematische Darstellung eines koronaren Anschnitts des Kopfes. Dargestellt ist die klassische Ausdehnung eines cSDH links (1) mit einer äußeren Neomembran (2) und einer vNM (4) nach erfolgter Bohrlöcherdrainage (3). Durch die Raumforderung des Hämatoms ist eine Kompression des Seitenventrikels mit Mittellinienverlagerung der linken Hirnhemisphäre über die Grenze der *Falx cerebri* (5) nach rechts erkennbar.

1.4.2.2 Bohrlöcherdrainage mit Drainageeinlage

Der Eingriff wird ebenso in Lokal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt. Der Kopf wird in Rückenlage zur gesunden Seite hin gedreht. Nach linearer Hautinzision wird eine osteoklastische Trepanation mit einem Durchmesser von 8-11 mm durchgeführt. Auch hier kann die Trepanation ggf. mit einer osteoklastischen Erweiterung vergrößert werden. Anschließend wird die *Dura mater* und die darunter liegende parietale subdurale Membran eröffnet. Das cSDH wird hierdurch entlastet. Der Subduralraum wird mit isotoner NaCl-Lösung gespült. Die Spitze einer weichen Drainage (z. B. Jackson-Pratt-

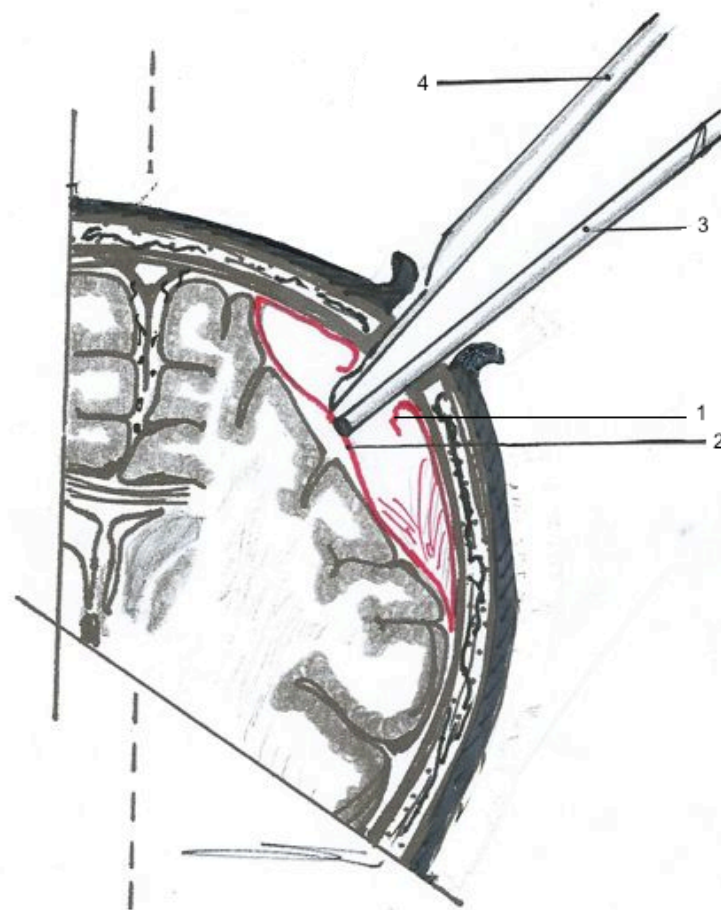
Drainage[®]) wird nach Längenanpassung zwischen der parietalen und viszeralen Membran beziehungsweise zwischen der parietalen Membran und der *Arachnoidea mater* positioniert. Die Drainage wird sodann über eine separate Austrittsstelle aus der Haut geleitet und angenäht. Die Drainage wird abschließend an einen unter leichtem Sog stehenden Beutel konnektiert (Kyoung-Min et al. 2015, Ishibashi et al. 2011, Zakaria et al. 2008).

1.4.2.3 Bohrlochtrepation mit Eröffnung der viszeralen Neomembran und Drainageneinlage

Zusätzlich zu der in Abschnitt 1.4.2.2 beschriebenen Methode wird nach Eröffnung der äußeren Neomembran und Spülung des Subduralraumes die vNM eröffnet (Abbildung 4). Die Membran wird mit dem Sog des Saugers vorsichtig angehoben, mit den Branchen der bipolaren Strompinzette koaguliert und mit einem kleinen Skalpell (Mikromesser) inzidiert (Abb 4). Anschließend wird die Perforationsstelle mit einem Klemmchen erweitert. Die Ränder der iatrogen erzeugten Perforation werden mittels bipolarer Koagulation verödet. Eine Drainage wird nach erneutem Spülmanöver des Subduralraumes und inspektorischer Kontrolle der Hämostase zwischen die äußere und innere Membran oder zwischen der *Arachnoidea mater* und der vNM vorsichtig eingeschoben. Der weitere Ablauf der Operation entspricht dem in Abschnitt 1.4.2.2 dargelegten Ablauf.

Die beschriebene Eröffnung der vNM kann durch Verklebungen mit der darunter liegenden *Arachnoidea mater* sowie durch eine Blutungsneigung erschwert sein.

<

**Abbildung 4:**

Koronarer Anschnitt des Kopfes im intraoperativen Zustand zur schematischen Darstellung der Eröffnung der vNM nach erfolgter Bohrlochtrepanation. Die parietale Hämatommembran (1) ist bereits eröffnet, das cSDH wurde bereits ausgespült. Die vNM (2) wird mit dem durch den Sauger aufgebauten Sog (3) angehoben, mit der bipolaren Strompinzette koaguliert und mit einem Mikromesser inzidiert (4).

1.4.2.4 Minibohrlochtrepanation

Die Methode der Minibohrlochtrepanation (*“twist drill trepanation“*) ermöglicht eine rasche Entlastung des cSDH in Lokalanästhesie. Nach Teilrasur der Haare, Desinfektion und Stichinzision der Haut, wird ein Handtrepan benutzt, um die Kalotte zu eröffnen. Die *Dura mater* wird dann über eine Kanüle (beispielsweise ein 14 Gauge Venenkatheter) perforiert und das flüssige cSDH

unter sterilen Kautelen drainiert. Die Einlage einer Drainage ist bei Bedarf möglich (Camel und Grubb 1986). Diese Methode kann bettseitig erfolgen.

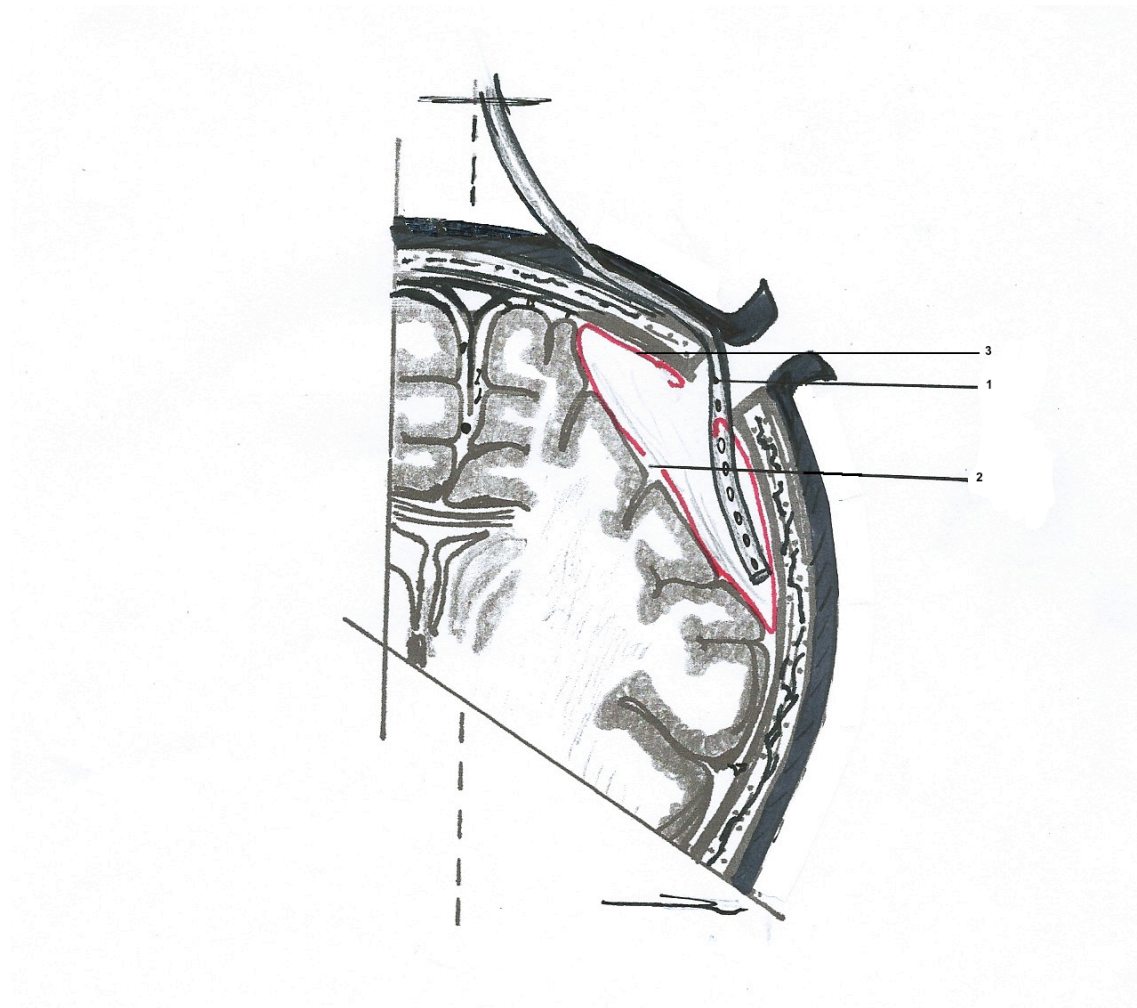


Abbildung 5:

Koronarer Anschnitt des Kopfes nach erfolgter Bohrlochtrepanation, Evakuierung des cSDH, Eröffnung der vNM und Anlage einer subduralen Drainage, zum Beispiel Jackson-Pratt (1). Schematische Demonstration der Drainageneinlage (1) in die Hämatomhöhle. Der mit rot eingezeichnete Bereich stellt die Hämatomneomembran – mit ihrer bereits eröffneten viszeralen (2) und parietalen Anteil (3) dar.

1.4.2.5 Osteoplastische Kraniotomie

Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie. Der Kopf wird bei einseitigem Hämatom seitlich gelagert und fixiert. Der Hautschnitt wird linear oder bogenförmig durchgeführt. Von einer Bohrlochtrepanation aus erfolgt die Aussägung eines Kalottenteils zur Erschaffung eines ausreichenden Zuganges

zu den subduralen Hämatomanteilen. Die *Dura mater* wird großzügig eröffnet, das Hämatom und die Hämatommembran können ausgeräumt werden. Der Subduralraum wird anschließend mit isotoner Kochsalzlösung gespült und gefüllt. Die Einlage einer Drainage ist vom Ausmaß der Hirnauwehnung abhängig (Abbildung 5). Auf die Einlage einer subduralen Drainage wird bei kompletter Ausdehnung des Hirns verzichtet.

Die osteoplastische und osteoklastische Kraniotomie waren in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts die führenden Methoden zur Therapie des cSDH. Die Mortalität lag bei 23 bis 37%. Die Methode wurde durch die weniger invasiven Techniken bereits in den fünfziger Jahren weitgehend abgelöst (Robinson 1955). In der aktuellen Literatur wird die osteoplastische Kraniotomie nur noch bei frischen subduralen Einblutungen, als Revisions-Eingriff bei Nachblutung oder bei initial stark septierten Hämatomen verwendet (Callovinci et al. 2014).

1.4.2.6 Der subduro-peritoneale Shunt

Die Anlage eines subduralen Shunts ist nicht die operative Therapie der ersten Wahl. Sie wird nach wiederholten Rezidiven des cSDH und Hygromen durchgeführt (Santarius et al. 2010). Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie. Es erfolgt nach Hautinzision die Eröffnung der Kalotte durch Bohrlochtrepanation. Abdominal wird auf Ebene des Bauchnabels und auf der Seite des cSDH inzidiert. Es wird ein Silicon-Katheter subcutan vom Bereich der Kopfinzision bis zur Bauchinzision geführt. Dieser Katheter wird abschließend mit einem subdural eingelegten Katheter verbunden. Der distale abführende Katheterschenkel wird durch die Schichten der Bauchwand in den Intraperitonealraum versenkt. Nach Fixierung des Katheters mittels Naht an der Muskelfaszie, erfolgt der Hautverschluss.

In einer Arbeit von Santarius und Mitarbeiter (2010) wurde der Einsatz von subduro-peritonealen Shuntsystemen als Behandlungsoption bei sekundär rezidivierenden cSDH untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass es bei der Rate des sekundären Rezidivs des cSDH keinen signifikanten Unterschied

zwischen der subduralen Shuntimplantation und der Drainageneinlage über vorbestehende Trepanation (Abschnitt 1.3.2.2), gab (Santarius et al. 2010).

1.5 Der postoperative Verlauf

Wie die Entstehung des cSDH ist auch der postoperative Verlauf meistens langwierig und erstreckt sich bis hin zu Wochen und Monaten. Verlaufsparemeter sind klinischer und bildmorphologischer Befund (Dudoit et al. 2016, Xu et al. 2014). Nach operativer Evakuierung des cSDH wird eine Erholung von präoperativ evaluierten neurologischen Ausfällen in der Regel binnen Stunden beobachtet (van Havenbergh et al. 1996). Die intrakranielle Volumenentlastung und somit die Beseitigung der Raumforderung werden postoperativ mittels cCT kontrolliert (Kim et al. 2016).

Ein Rezidiv ist in den bisherigen Arbeiten nicht scharf definiert worden (Schwarz et al. 2015). Das Rezidiv kann beschrieben werden als Persistenz des cSDH nach Evakuierung, Reakkumulation des cSDH, inkomplette Resorption oder erneute subdurale Einblutung in der postoperativen Bildgebung (mittels cCT oder MRT). Ein behandlungsbedürftiges Rezidiv liegt dann vor, wenn radiologisch ein Rezidiv des cSDH nachweisbar ist, welches einen raumfordernden Effekt ausübt und klinisch-neurologisch Ausfälle induziert (Torihashi et al. 2008, El-Kadi et al. 2000, Tsutsumi et al. 1997, Markwalder et al. 1981).

1.5.1 Das relevante Rest/Rezidivhämatom des cSDH

In einer Arbeit von Stanisic und Mitarbeitern (2005) konnte ein Zusammenhang zwischen postoperativem subduralem Resthämatom oder Lufteinschluss größer als 10 mm und einem operationsbedürftigen Rezidiv nachgewiesen werden. Bei Zunahme der Hämatombreite und Verschlechterung des neurologischen Zustandes besteht die Operationsindikation zur Evakuierung des cSDH (Javadi et al. 2011, Torihashi et al 2008, Lee et al 2004, Markwalder et al. 1981).

Die gemessene computertomographische Densität eines Resthämatoms (gemessen in Hounsfield-Einheit) nach erfolgter Evakuation eines cSDH ist für die Prognose des Krankheitsverlaufs nicht aussagekräftig (El-Kadi et al. 2000). Eine erhöhte Densität des Resthämatoms kann somit nicht als Prädiktor für die konsekutive Entwicklung eines Rezidivhämatoms betrachtet werden (El-Kadi et al. 2000).

Die Arbeitsgruppe von Hsieh (2016) untersuchte das klinische Outcome für bilaterale cSDH und fand keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Rezidivrate für ein- und beidseitige cSDH (Hsieh et al 2016). Eine Arbeit von Agawa und Kollegen (2016) ergab ebenfalls kein signifikantes Rezidivrisiko nach erfolgter Operation beidseitiger cSDH. Das Auftreten bilateraler cSDH war assoziiert mit einem schlechteren klinischen Outcome (Agawa et al. 2016).

1.5.2 Antikoagulation und das Rezidivrisiko des cSDH

Das cSDH kommt vorwiegend im fortgeschrittenen Alter und bei multimorbiden Patienten vor (Basler et a. 2015). Diese Patienten sind häufig antikoaguliert. Retrospektive Studien zeigten, dass das Rezidivrisiko des cSDH 33 bis 41% bei präoperativ antikoagulierten Patienten beträgt. Dem gegenüber lag die Rezidivrate der nicht präoperativ antikoagulierten Patienten bei 3 bis 20% (Ducruet et al. 2012, Lee et al. 2004, Ishibashi et al. 2011, Forster et al. 2010). In der Literatur wird deswegen bei präoperativ antikoagulierten Patienten die Gabe von Frischplasma, Vitamin K-Präparaten oder Prothrombin-Komplex-Konzentraten sowohl prä- als auch perioperativ als Prophylaxe gegen eine Nachblutung empfohlen (Cartmill et al. 2000). Im postoperativen Verlauf sollte die effektive Antikoagulation (Cumarinderivaten) für drei Wochen pausiert werden (Gonugunta und Buxton 2001). Yeopn und Mitarbeiter (2012) hingegen konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass die Wiederaufnahme der Therapie mit Cumarinderivaten (Warfarin) drei Tage nach Bohrlochtrepation keinen negativen Einfluss auf die Rezidivrate eines cSDH hat.

1.5.3 Thrombozytenaggregationshemmung und das Rezidivrisiko des cSDH

Die Thrombozytenaggregationshemmung (z. B. durch ASS und Clopidogrel) ist bereits als Sekundärprävention in der Behandlung nach Myokard- und Hirninfarkt etabliert (Götz et al. 2014). Demnach findet ASS einen breiten Einsatz in der Bevölkerung und wurde über die letzten Jahrzehnte immer häufiger eingesetzt (Jackson et al. 2002). Nachteilig für die Thrombozytenaggregationshemmung ist ein relevantes Risiko für spontane Blutungen im Gastrointestinaltrakt und intrazerebral (Alvarez-Sabin et al. 1997). Die Untersuchung des Einflusses von ASS auf die Rezidivrate von cSDH erscheint somit relevant. Die bisherigen Studien ergeben keine einheitlichen Ergebnisse über den Einfluss von präoperativer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern auf operationsbedürftige Rezidivhämatome des cSDH (Ducruet et al. 2012, Keyong et al. 2015). In einer großen multizentrischen retrospektiven Studie von Wada und Mitarbeitern (2014) wurde ein signifikant hohes Risiko für Rezidive nach operiertem cSDH unter ASS-Behandlung nachgewiesen (Wada et al. 2014). Hrabovsky et al. (2014) konnten dieses Ergebnis in ihrer Arbeit nicht bestätigen.

1.5.4 Bedeutung der relevanten Rest-/Rezidivhämatome im postoperativen Verlauf

Die Tatsache, dass cSDH ein hohes Rezidivrisiko besitzen (Piotrowski und Krombholz-Reindl 1996) unterstreicht die Notwendigkeit zur Optimierung der Behandlungsmethoden und Verbesserung der Operationstechniken. Unter Abschnitt 1.3 wurde der ungünstige Einfluss von subduralen Resthämatomen, die computertomographisch mehr als 10 mm breit sind, auf die Bildung eines operationsbedürftigen Rezidivs erläutert. Der Nachweis eines relevanten Rest/Rezidivhämatoms nach Operation eines cSDH impliziert erhöhtes Risiko vorläufiger und bleibender Hirnschädigung und führt zwangsläufig dazu, dass die betroffenen Patienten länger in stationärer oder ambulanter Betreuung

verweilen. Die längere postoperative Betreuung hat nicht nur einen ungünstigen volkswirtschaftlichen Einfluss (z. B. durch die Häufung radiologischer Diagnostik und Ausfall im Berufsleben). Sondern vor allem seelische und körperliche Belastung der betroffenen Patienten. Eine längere stationäre Nachbehandlung ist mit einem höheren Risiko für das Erwerben nosokomialer Erkrankungen verbunden (Penel et al. 2003).

1.6 Studienziele

Die Hauptziele

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es im Rahmen einer retrospektiven Studie zu klären, ob das intraoperative Eröffnen der vNM des cSDH bei einer Evakuation über eine Bohrlochtrepanation mit Einlage einer subduralen Drainage, Einfluss auf die Häufigkeit der relevanten subduralen Rest/Rezidivhämatome postoperativ hat. Es ergeben sich daraus folgende Hauptfragen:

- Wie hoch ist der Anteil an Patienten mit dem Nachweis eines relevanten Rest/Rezidivthämatoms nach operativer Behandlung eines cSDH über Bohrlochtrepanation mit Einlage einer subduralen Drainage?
- Wie hoch ist der Anteil an Patienten, bei denen eine Reoperation aufgrund des Nachweises eines relevanten Rest/Rezidivhämatoms erfolgte?
- Hat die Eröffnung der vNM einen günstigen oder ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung von relevanten Rest/Rezidivhämatomen und auf die Reoperationsrate bei nachgewiesenen relevanten Rest/Rezidivhämatomen?

Nebenziel:

- Als Nebenziel ist zu klären, ob die präoperative Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern und/oder Phenprocoumon Einfluss als Kofaktoren auf die Bildung von relevanten Rest/Rezidivhämatomen in Relation zu der intraoperativen Eröffnung der vNM bei der Behandlung des cSDH hat.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Aus der elektronisch archivierten Datenbank des Klinikum Bethel/Bielefeld wurden alle Fälle mit den Aufnahme Diagnosen "subdurale Blutung (traumatisch, nicht traumatisch)" mit den ICD-10-Codes: I62.0, I62.2 gefiltert. Die Suche umfasste die Jahre 2009 bis 2014. In den elektronischen Entlassungsberichten der erfassten Fälle wurden folgende Schlüsselinformationen gesucht:

- Anamnese (stattgehabte intrakranielle Operationen)
- Vorerkrankungen (Einnahme gerinnungskompromittierender Medikamente)
- ist eine Operative Behandlung erfolgt?
- Art der operativen Behandlung (Bohrlochtrepanation/Kraniotomie)

Einschlusskriterien:

- Mindestalter 18 Jahre alt
- Erstdiagnose eines cSDH
- Mindestbreite des abgebildeten cSDH von 10 mm in der cCT-Bildgebung
- initial operative Behandlung
- Operation durch Bohrlochtrepanation ggf. mit osteoklastischer Erweiterung
- Einlage einer subduralen Drainage

Ausschlusskriterien:

- Rezidivoperation eines cSDH
- liegender Liquorshunt
- stattgehabte intrakranielle Operation auf der Hämatomseite
- akutes Subduralhämatom
- intraoperativer Nachweis eines Hygroms

2.2 Datenerhebung

Nach Erfüllung der unter 2.1 genannten Kriterien wurden die einzelnen Entlassungs- sowie Ambulanzberichte der eingeschlossenen Patienten studiert. Bei jedem Fall wurde zuerst der Verlauf des Eingriffs im Operationsbericht begutachtet und es wurde eruiert, ob die vNM intraoperativ eröffnet wurde. Aus den Entlassungsberichten wurden die Vorerkrankungen und die präoperative Einnahme von Phenprocoumon und ASS in der Vormedikation erfasst.

In der neurochirurgischen Klinik des Klinikum Bethel wurden im gewählten Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2014 N=526 Patienten an akuten und chronischen Subduralhämatomen operativ behandelt. Alle Patienten, die bei cSDH initial durch eine Kraniotomie versorgt wurden, wurden nicht in die vorliegende Studie eingeschlossen. Nach Auswertung der Operationsberichte wurden solche Fälle herausgefiltert, die ausschließlich durch eine Bohrlochtrepanation, Eröffnung der äußeren Neomembran und Einlage eines geschlossenen Drainagesystems behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte operateurunabhängig.

Die Operationsindikation wurde stets durch einen/einer Facharzt/-ärztin für Neurochirurgie gestellt. Die Operationen erfolgten durch Assistenzärzte (unter fachärztlicher Aufsicht), Fachärzte, Oberärzte und die Chefärztin der neurochirurgischen Klinik.

Zwischen Januar 2009 und Dezember 2014 wurden somit 396 Patienten eingeschlossen, die über eine Bohrlochtrepanation mit anschließender Einlage eines geschlossenen Drainagesystems operativ behandelt wurden. Die Patienten waren zwischen 26 und 96 Jahre alt. Von den 396 Fällen wurde bei 64 Patienten beidseitige Hämatome nachgewiesen und operativ behandelt.

Bei den 64 Patienten mit beidseitig operierten Subduralhämatomen wurde die Hämatomseite mit dem größeren subduralen Resthämatoms zur Auswertung

herangezogen, die Gegenseite wurde aus der Auswertung ausgeschlossen. Bei einem identischen beidseitigen Verlauf wurde lediglich eine Seite für die Auswertung herangezogen.

Patienten, bei denen die Eröffnung der vNM erfolgte, wurden der **Gruppe A** zugeordnet (N=68) und solche Patienten, bei denen die vNM nicht eröffnet wurde, wurden der **Gruppe B** (N=228) zugeordnet (Abbildung 6).

Zur Beurteilung des relevanten Rest/Rezidivhämatoms standen als Messparameter die postoperativen cCT-Aufnahmen zur Verfügung. Die erste postoperative Bildgebung wurde zwischen dem zweiten und sechsten Tag nach erfolgter Operation durchgeführt. In Abhängigkeit vom Restbefund wurden die Patienten nochmals während des selben Aufenthaltes oder spätestens drei bis sechs Wochen nach Entlassung ambulant mittels cCT untersucht.

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die ausgedruckten Operations-, Entlassungs- und Ambulanzberichte sowie die radiologischen Messungen komplett anonymisiert, indem Nachname, Vorname, Geburtsdatum und Aufenthaltsfallnummer unkenntlich gemacht wurden.

Die Definition eines postoperativen relevanten Rest/Rezidivhämatoms wurde folgendermaßen festgelegt: wenn die maximale axiale Breite des cSDH auf Höhe des *Septum pellucidum* in der ersten oder zweiten postoperativen axialen cCT-Bildgebung gleich bzw. größer 10 mm betrug, so wurde dies als ein relevantes Rest/Rezidivhämatom gewertet.

Folgende Aspekte wurden bei der Auswertung der axialen cCT-Aufnahmen beachtet:

1. Resthämatom mit einer Breite von weniger 10 mm (= **kein relevantes Rest/Rezidivhämatom**)

2. Resthämatom gleich oder größer als 10 mm Maximalbreite ohne erneute Operationsindikation mit konservativer Nachbehandlung (**relevantes Rest/Rezidivhämatom ohne Reoperation**)
3. Resthämatom mit einer Breite größer 10 mm und erneuter Operation (**relevantes Rest/Rezidivhämatom mit Reoperation**)

Die oben genannten Daten wurden für jeden anonymisierten Patienten in einen eigens für die Studie angefertigten Erhebungsbogen dokumentiert (siehe exemplarisch Anhang I).

Die präoperative Einnahme von Phenprocoumon und/oder ASS wurde in beiden Gruppen A und B dokumentiert. Die Patienten mit präoperativer Einnahme von ASS- und Phenprocoumon wurden auf die Rate der relevanten Rest/Rezidivhämatome in den jeweiligen Gruppe A und B untersucht.

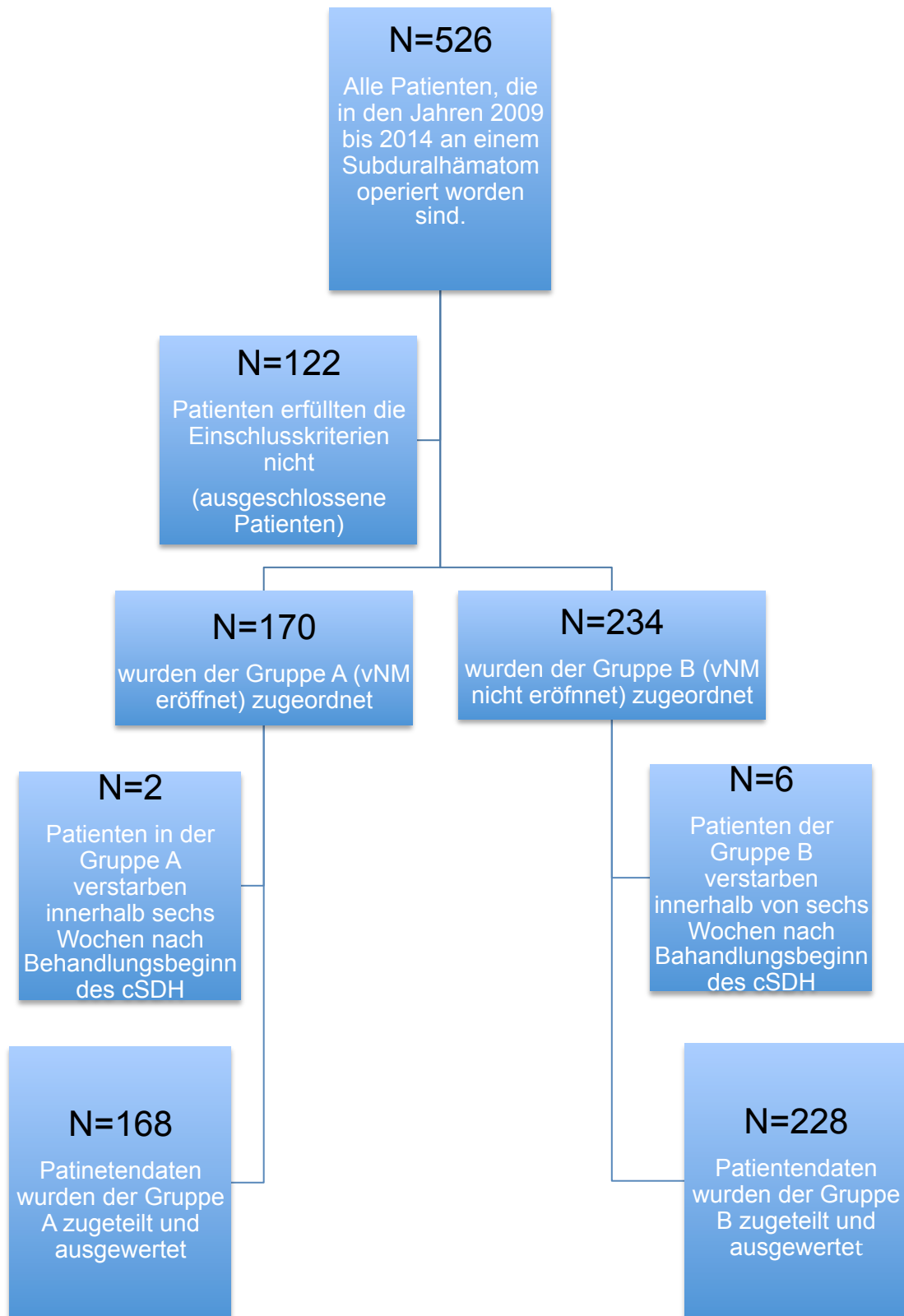


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Übersicht des Patientenkollektivs und der entsprechenden Gruppierung A/B.

2.2.1 Exemplarisches Beispiel der cCT-Auswertung bei rezidivfreiem Verlauf

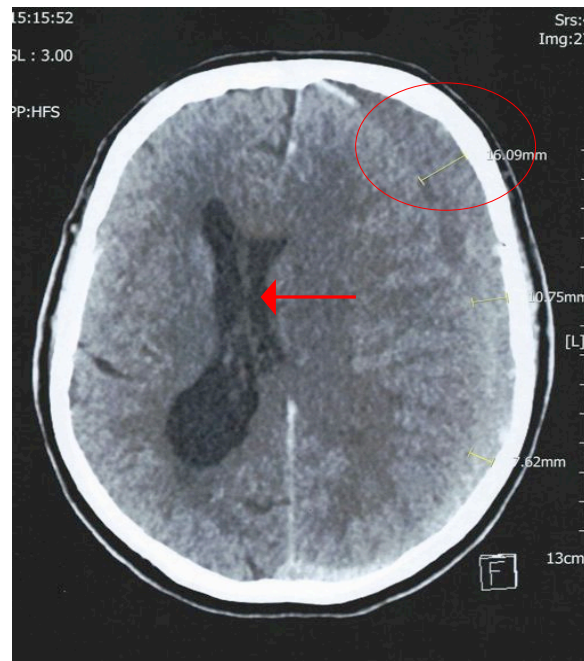


Abbildung 7:

Axiale cCT-Bildgebung eines 77jährigen Patienten mit einem cSDH linkshemisphärisch und konsekutiver Mittellinienverlagerung zur Gegenseite (roter Pfeil). Die Maximalbreite des Hämatoms vor der Evakuierung wird ermittelt und mit 16,09 mm angegeben (rote Ellipse).

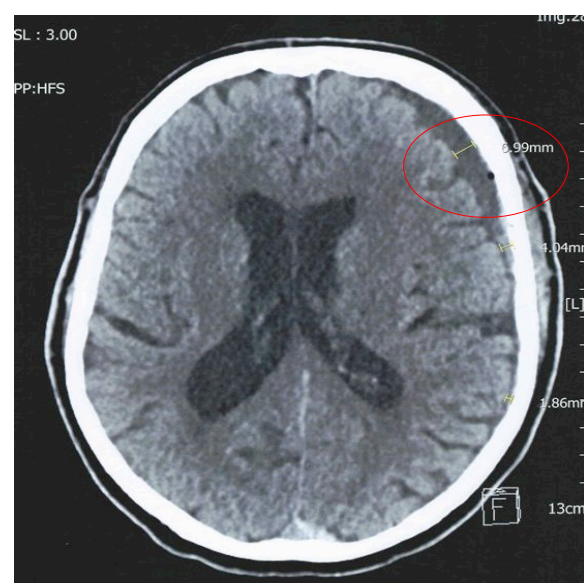


Abbildung 8:

Axiale cCT-Bildgebung vier Tage nach Evakuierung eines cSDH links desselben Patienten aus Abbildung 7. Eine subdurale Drainage ist bereits entfernt. Der Patient

wird der **Gruppe A** zugeordnet, da die vNM intraoperativ eröffnet wurde. Es zeigt sich ein Resterguss mit einer ermittelten maximalen Breite von 0,9 mm (rote Ellipse).

2.2.2 Exemplarisches Beispiel der cCT-Auswertung bei Nachweis eines relevanten Rest/Rezidivhämatoms ohne Operationsindikation

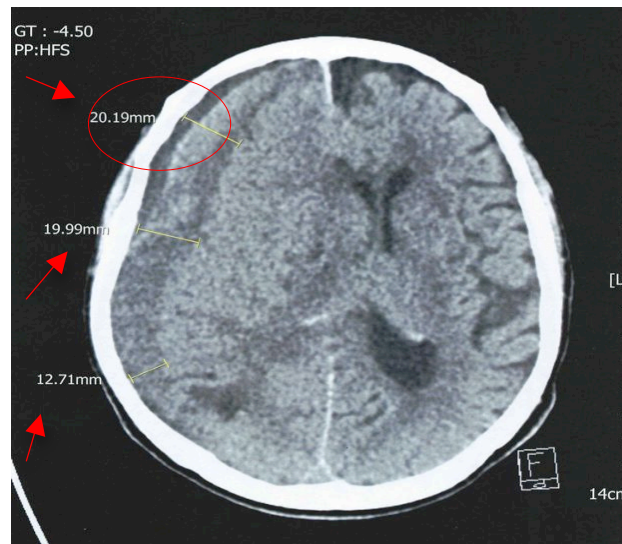


Abbildung 9:

Präoperative cCT-Bildgebung eines 82-jährigen Patienten mit raumforderndem cSDH rechts vor geplantem Eingriff. Die Breite des cSDH wird an den Ausbreitungslokalisationen auf der Hirnoberfläche gemessen (Pfeile). Die Maximalbreite frontal mit dem höchsten Wert; 20,19 mm (Ellipse) wird zur Datenerfassung genommen.

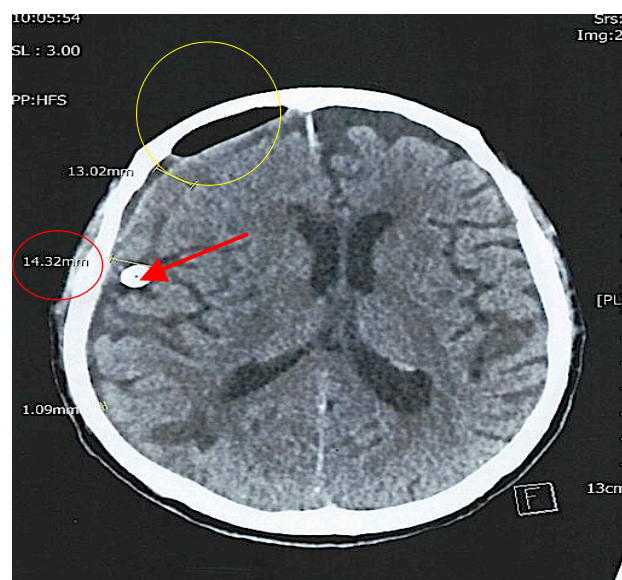


Abbildung 10:

Postoperative cCT desselben Patienten aus Abbildung 9. Das cSDH wurde über eine Bohrlochtrepantation evakuiert und eine subdurale Drainage (Jackson-Pratt-Drainage®) eingesetzt.

wurde eingelegt (Pfeil). Der Patient wurde der Gruppe B zugeordnet (die vNM wurde intraoperativ nicht eröffnet). Aus den drei gemessenen Werten der Hämatombreite über die rechte Hirnhemisphäre wurde der Maximalwert von 14,32 mm zur Auswertung herangezogen (Ellipse). Ferner ist ein subduraler Lufteinschluss frontal ersichtlich (gelber Kreis)).

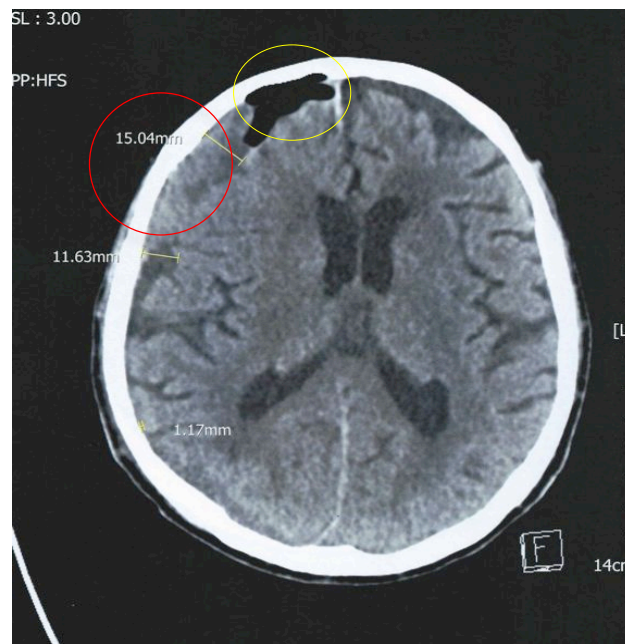


Abbildung 11:

Postoperative cCT desselben Patienten aus Abbildung 9 und Abbildung 10 sechs Tage nach der Evakuierung des cSDH rechts über Bohrlochtrepanation. Aus den drei gemessenen Werten der Hämatombreite des subduralen Resthämatoms wird der maximale Wert von 15,04 mm gemessen (roter Kreis). Das Hämatom wird als relevantes Rest/Rezidivhämatom definiert (> 10 mm). Der subdurale Lufteinschluss (gelber Kreis) resorbiert sich und das Subduralhämatom hat an Breite zugenommen.

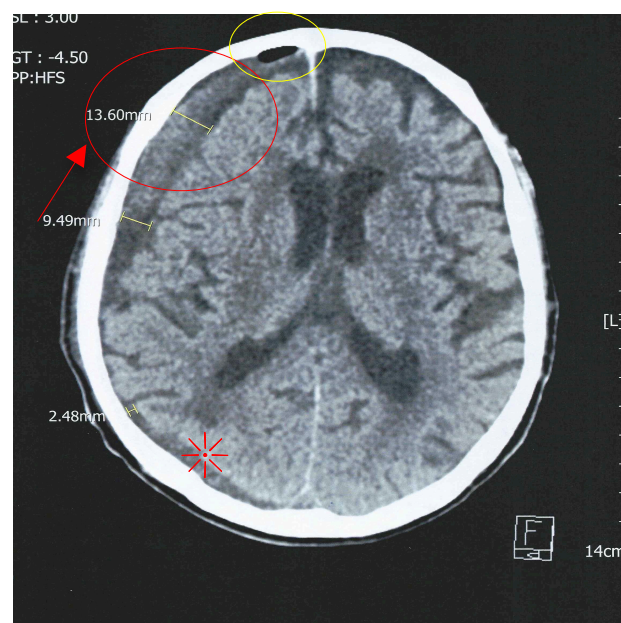
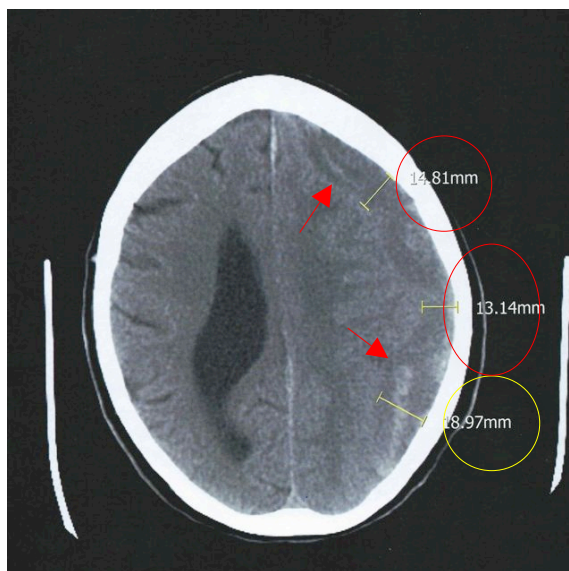


Abbildung 12:

Postoperative cCT desselben Patienten aus Abbildungen 9, 10 und 11. Das Bild erfolgte 9 Tage nach der operativen Behandlung mittels Bohrlochtrepanation. Es wird eine Abnahme des subduralen Hämatomanteils okzipital (Stern) und eine Zunahme des subduralen Hämatoms frontal (Ellipse) beobachtet. Die Maximalbreite frontal wird bei 13,6 mm gemessen (Pfeil). Bei fehlenden neurologischen Ausfällen wurde das relevante Rest/Rezidivhämatom nicht operativ revidiert. Der Lufteinschluss frontal (gelbe Ellipse) ist spontan regredient (vergleiche hierzu Abbildung 11).

2.2.3 Exemplarisches Beispiel der cCT-Auswertung bei relevantem Resthämatom mit erneuter Operationsindikation

**Abbildung 13:**

Präoperative cCT einer 72jährigen Patientin mit cSDH links-hemisphärisch (rote Pfeile). Aus den drei gemessenen Werten der Hämatombreite über der linken Hirnhemisphäre (Kreise) wird der höchste Wert parietal bei 18,97 mm gemessen (gelb markiert).

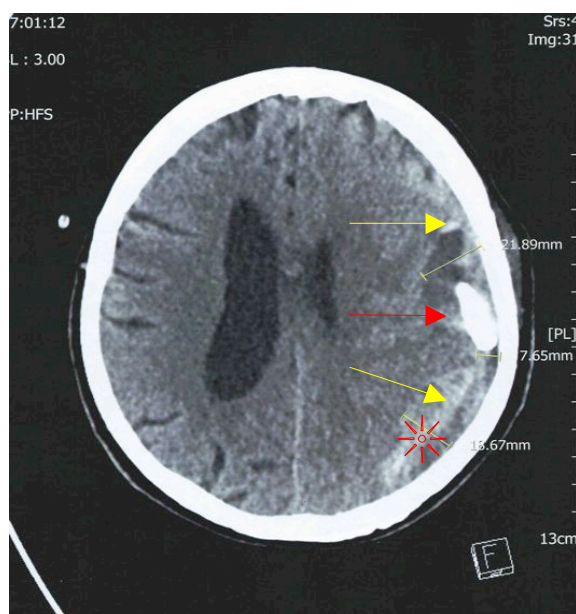


Abbildung 14:

Postoperative cCT desselben Patienten aus Abbildung 13 drei Tage nach Evakuierung des cSDH über Bohrlochtrepanation und Einlage einer subduralen Drainage (Jackson-Pratt-Drainage®) (roter Pfeil). Die vNM wurde intraoperativ nicht eröffnet, der Patient wurde somit der Gruppe B zugeordnet. Hier beträgt die Maximalbreite des subduralen Resthämatoms okzipital (Stern) 18,67 mm. Das Hämatom wird als relevantes Rest/Rezidivhämatom definiert. (da > 10 mm). Zu erkennen sind mehrere Septen innerhalb des Resthämatoms (gelbe Pfeile)

**Abbildung 15:**

Postoperative cCT derselben Patientin aus Abbildung 13 und 14 ein Tag nach einer Reoperation. Aufgrund der in Abbildung 14 sichtbaren Septierungen wurde die Indikation zur osteoplastischen Kraniotomie gestellt (siehe Abschnitt 1.4.2.5). Ein subdurales Resthämatom von 7,31 mm links parietal (Kreis) ist zu erkennen.

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten aus dem Erhebungsbogen (Anhang I) für die Fallnummer, Alter und Operationsjahr wurden Dezimal-, Vorhandensein von relevanten Rest/Rezidivhämatom, erfolgter Reoperation, Einnahme von ASS, Einnahme von Phenprocoumon und Geschlecht dualsystemisch erhoben, mit Hilfe von Microsoft Excel (Version 12.02.05) gesammelt.

Die Messungen der Breite (in mm) des cSDH in den prä- und postoperativen cCT-Aufnahmen erfolgte mit dem manuell bedienbaren digitalen Lineal des Bildverarbeitungsprogramms INFINITT Healthcare Co., Seoul, Korea.

Zur Auswertung der Rate der relevanten Rest/Rezidivhämatome, Reoperation, ASS- und Phenprocoumoneinfluss wurde der Chi-Quadratstest verwendet mit dem Fisher's exact *post-hoc* Test. Das relative Risiko (RR) wurde in allen Messungen mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet.

Sämtliche statistische Analysen wurden mit Unterstützung des statistischen Softwarepakets Graph Pad Prism, Version 5 (San Diego, CA, USA) durchgeführt. Als globales Signifikanzniveau für alle durchgeführten statistischen Testverfahren wurde $\alpha=5\%$ gewählt, d.h. p-Werte von $p \leq 0.05$ können als statistisch signifikante (s.s.) Testresultate (bezogen auf das untersuchte Kollektiv) interpretiert werden und wurden jeweils in den entsprechenden Graphen mit einem Stern (*) markiert.

3. Ergebnisse

In der neurochirurgischen Klinik des Klinikum Bethel (Bielefeld) wurden im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2014 N=526 Patienten an akuten und chronischen SDH operativ behandelt. Unter Einhaltung der Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 2.1 dargelegt wurden, wurden in dieser retrospektiven Studie N=405 Patienten mit einem cSDH eingeschlossen.

Von den 405 eingeschlossenen Patienten verstarben neun Patienten während des stationären Aufenthaltes. Die Todesursachen waren multifaktoriell und nicht ursächlich direkt auf das Vorliegen des cSDH zurückzuführen. Die Frage eines relevanten Rest/Rezidivhämatoms oder einer Reoperation konnte in diesen Fällen nicht beantwortet werden. Diese neun Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden N=396 Patienten eingeschlossen. Bei jedem Patienten wurde eine cCT drei bis sieben Tage nach dem Eingriff und weitere cCT bei allen Patienten drei bis sechs Wochen postoperativ durchgeführt. Abhängig von dem Befund bei der ersten postoperativen Kontrolle wurde bei Nachweis von einem relevanten Rest/Rezidivhämatom von mindestens 10 mm Breite eine weitere cCT sieben bis zehn Tage nach dem Eingriff veranlasst.

Als Maßstab für die Beurteilung des Verlaufes dienten die radiologischen Messungen prä- und postoperativ. Alle postoperativen subduralen Resthämatome mit einer axialen Breite von mindestens 10 mm (siehe Abschnitt 1.4.1) mit Zeichen der Hirnkompression wurden als relevantes Rest/Rezidivhämatom bezeichnet, unabhängig von der präoperativen axialen Hämatombreite.

Ein relevantes Rest/Rezidivhämatom ohne neurologische Ausfallserscheinung war mittels cCT kontrollbedürftig. Eine Indikation für eine Reoperation wurde bei zunehmender Hämatombreite mit Zeichen der Hirnkompression und/oder Auftreten von neurologischen Ausfallserscheinungen gestellt. Die Reoperationsrate des cSDH wurde als ausschlaggebendes Kriterium zur Beurteilung des Einflusses der Eröffnung der vNM untersucht.

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bezogen auf das Gesamtkollektiv (N=396) überwog das männliche Geschlecht mit 62,12 % (N=246) (Abbildung 16). Der weibliche Anteil betrug 37,87 % (N=150). Der jüngste Patient war 26 Jahre alt, die älteste Patientin 96 Jahre alt (Abbildung 17).

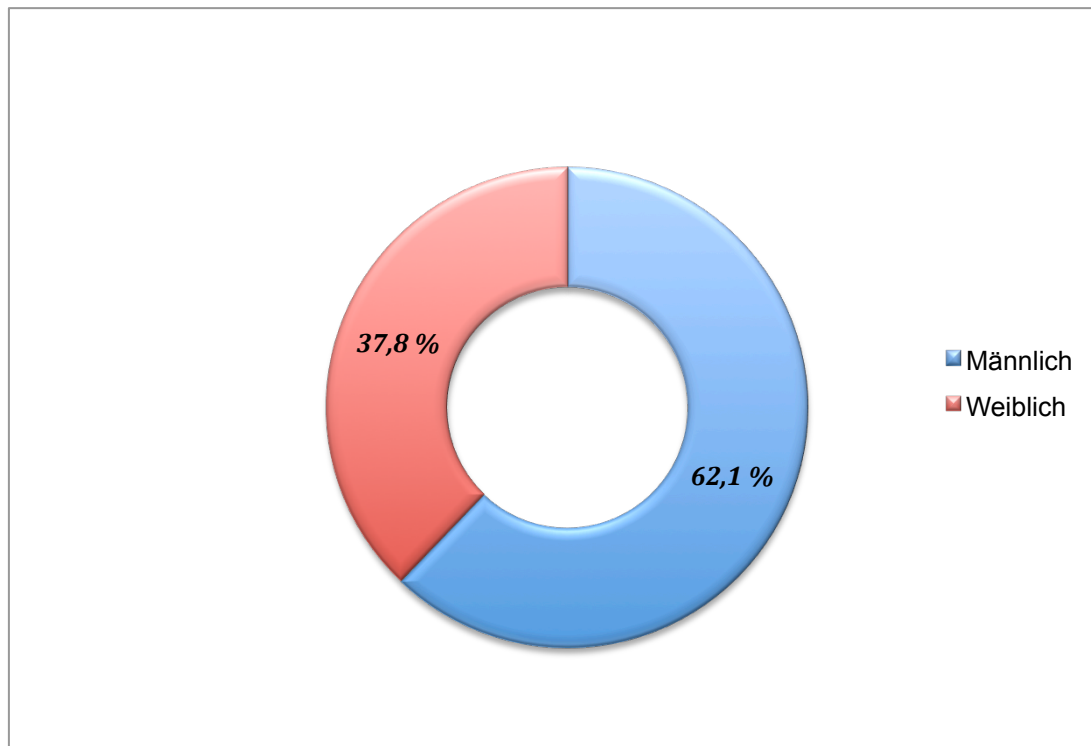


Abbildung 16:

Graphische Darstellung der Geschlechterverteilung bei cSDH. Das männliche Geschlecht mit diagnostiziertem cSDH überwiegt deutlich mit 62,12 % gegenüber 37,87 % des weiblichen Geschlechts.

Der Median lag in beiden Gruppen sowohl A als auch B bei 77 Jahren, mit einer identischen 75 %-Perzentile in beiden Gruppen mit 83 Jahren. Die 25 %-Perzentile in Gruppe A lag bei 69,5, in Gruppe B bei 69 Jahren (Abbildung 17). Das mittlere Alter der Patienten in Gruppe A lag bei 74,45 (Standardabweichung SD: $\pm 11,64$). In Gruppe B lag das mittlere Alter bei 75,17 ($\pm 11,37$).

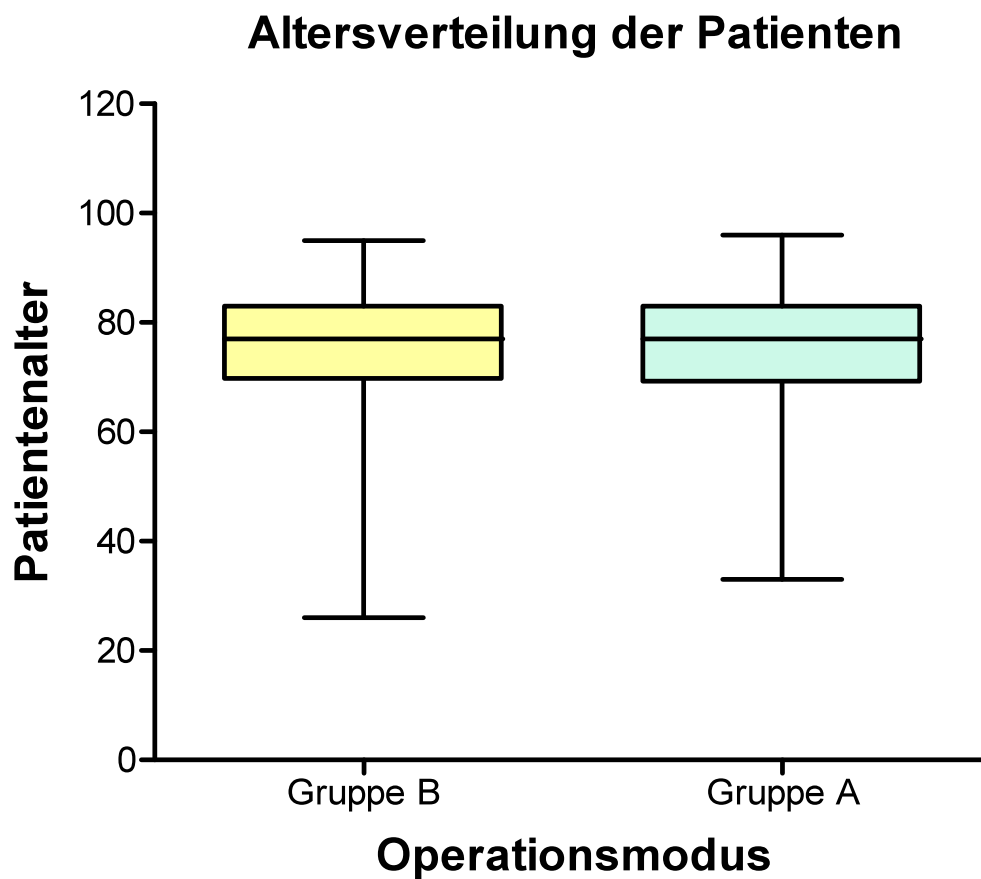


Abbildung 17:

Altersverteilung aller Patienten mit *Box-Plots* : Kastengraphik links; Gruppe B, Kastengraphik rechts; Gruppe A. Es zeigt sich eine ähnliche Altersverteilung in beiden Gruppen. Das mittlere Alter der Patienten in Gruppe A lag bei 74,45 ($\pm 11,64$). In Gruppe B lag der Mittelwert des Alters bei 75,17 ($\pm 11,37$).

3.2 Patientenverteilung über den Beobachtungszeitraum

Die meisten Operationen eines cSDH wurden in den beiden Jahren 2010 und 2014 mit jeweils 78 Operationen durchgeführt. Im Jahr 2009 wurden die wenigsten Operationen eines cSDH durchgeführt (mit N=56 Eingriffen) (Abbildung 18).

Die Eingriffe wurden im zeitlichen Verlauf insgesamt von 33 OperateurlInnen durchgeführt; acht OberärztInnen, 24 AssistenzärztInnen und der Chefärztin.

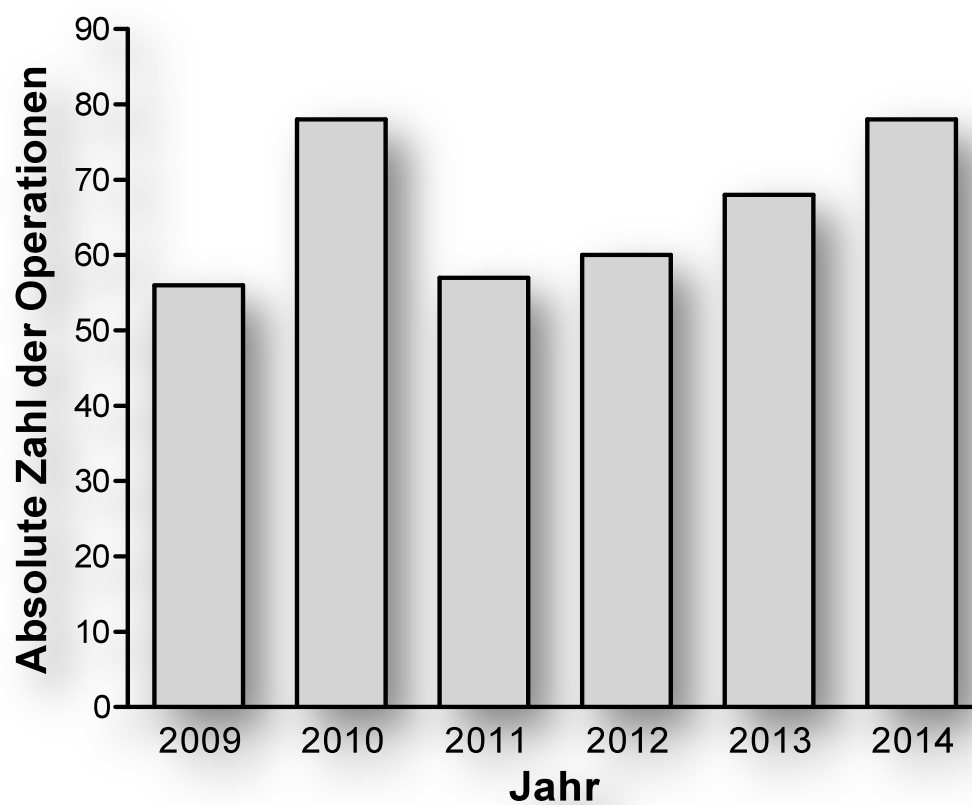


Abbildung 18:

Absolute Operationszahlen verteilt über den beobachteten retrospektiven Zeitraum von 2009 bis 2014. Pro Jahr wurden 56 bis 78 Patienten an neu diagnostizierten cSDH operativ behandelt.

3.3 Häufigkeit der Trauma-Anamnese bei der Diagnosestellung des cSDH

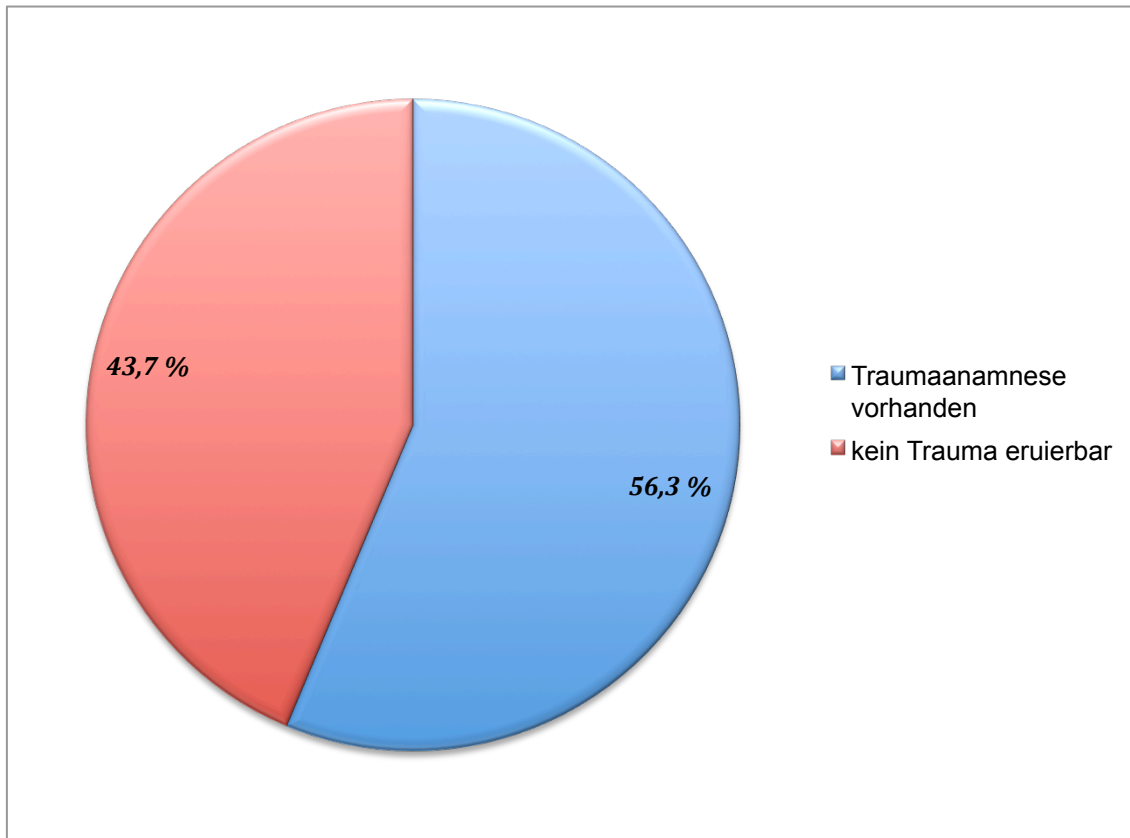


Abbildung 19:

Häufigkeit der Traumaanamnese innerhalb acht Wochen vor Diagnosesicherung eines cSDH. Bei 56,3 % der Patienten wurde ein Schädel-Trauma in den letzten acht Wochen bei der Aufnahme anamnestisch dokumentiert. Bei 43,7 % war ein Traumaereignis bei der Aufnahme entweder nicht dokumentiert oder von den Patienten verneint worden.

Anamnestisch gaben 56,3 % der Patienten bzw. deren Angehörige (N=223) ein Schädel-Traumaereignis innerhalb der letzten acht Wochen vor Diagnosesicherung eines cSDH an. Bei den übrigen 43,7 % (N=173) wurde kein adäquates Trauma dokumentiert oder ein Trauma wurde von den Patienten bzw. deren Angehörigen verneint.

3.4 Vorbehandlung mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern

Bei 24,2 % der Patienten (N=96) wurde eine Vormedikation mit ASS, bei 21,7 % (N=86) Phenprocoumon dokumentiert. Drei Patienten nahmen sowohl Phenprocoumon als auch ASS ein (zwei in der Gruppe B, einer in der Gruppe A) (Abbildung 20).

Der Anteil an Patienten mit einer medikamentös bedingten Gerinnungskompromittierung durch ASS und Phenprocoumon in beiden Gruppen A und B betrug 179 (45,9 %).

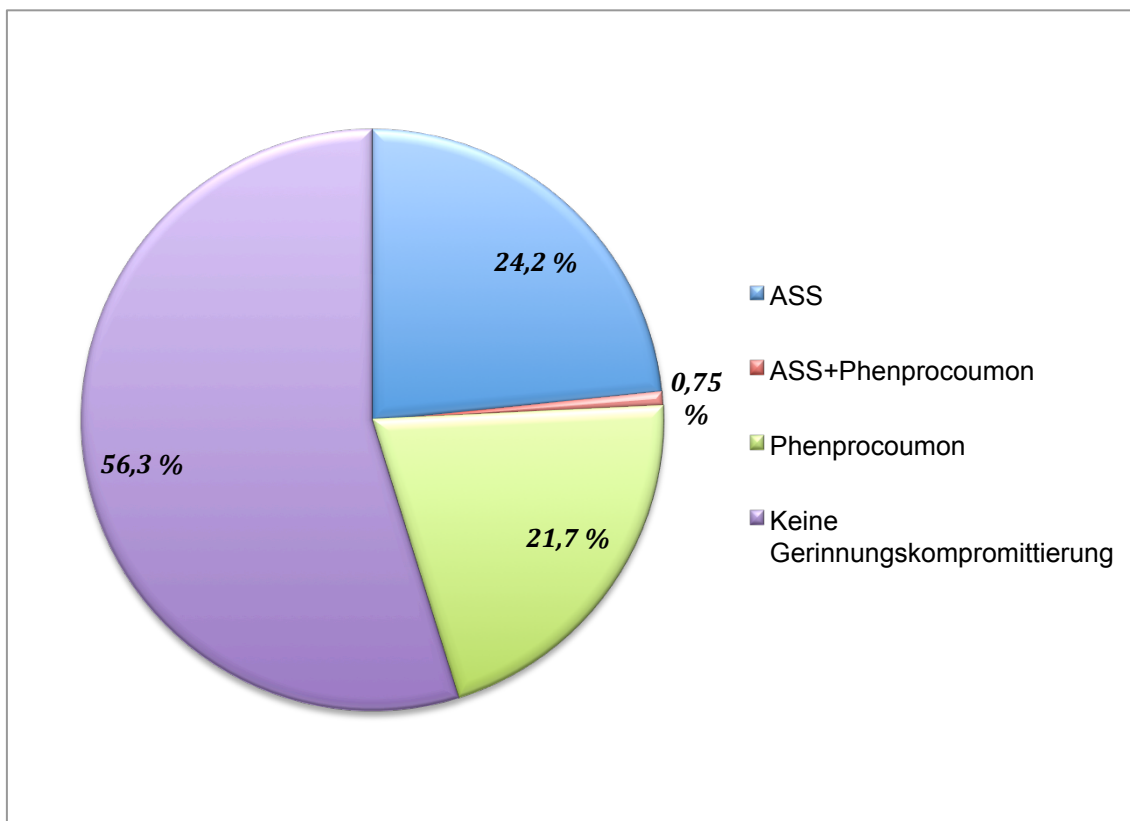


Abbildung 20:

Häufigkeit der dokumentierten präoperativen Gerinnungskompromittierung durch ASS und Phenprocoumon bei Diagnosesicherung des cSDH des gesamten Patientenkollektivs (Gruppe A und Gruppe B). Insgesamt nahmen 45,9 % der Patienten bis zur Diagnosesicherung ASS oder Phenprocoumon, drei Patienten (0,75%) beides ein.

3.5 Präoperative Bilddiagnostik

92,9 % der Patienten (N=368) wurden mit aktuellen cCT-Bildern (ein bis zwei Tage alt) eingeliefert/aufgenommen. 7 % der Patienten (N=28) kamen mit aktuellen MRT-Bildern zur stationären Aufnahme. Die eingeschlossenen Patienten wiesen präoperativ ein cSDH mit einer Mindestbreite von 10 mm auf in den axialen Bildern.

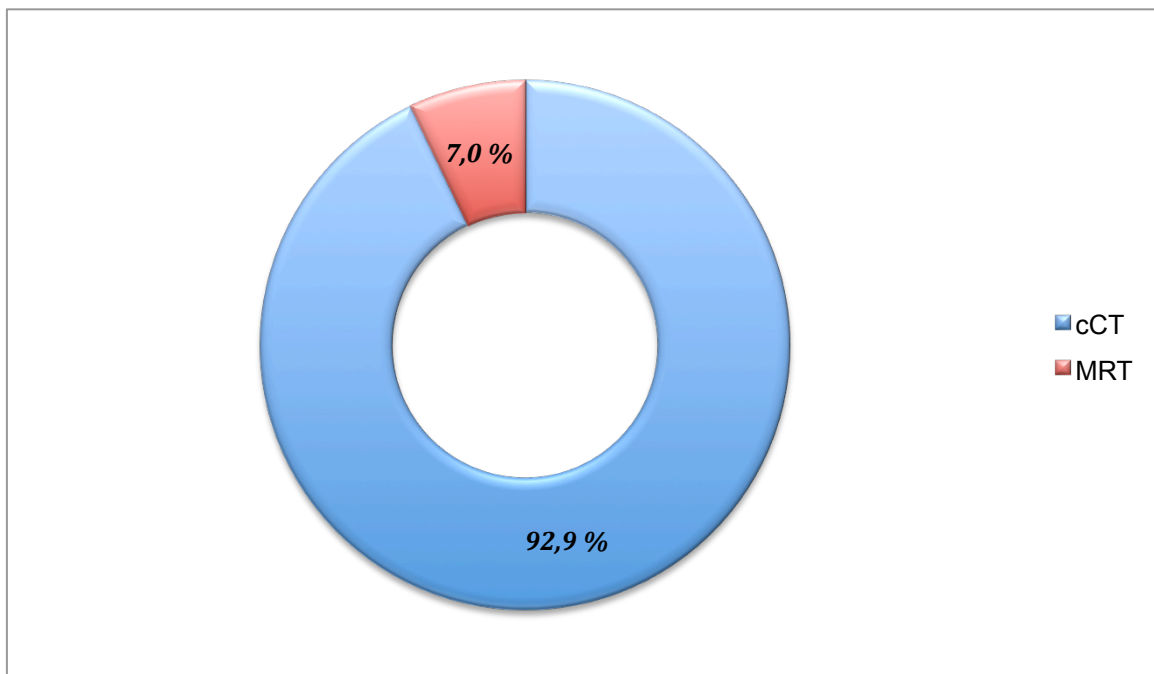


Abbildung 21:
Häufigkeit der cCT und MRT bei der Diagnosesicherung des cSDH.

3.6 Seitenlokalisierung des cSDH

45,2 % (N=179) der cSDH waren cCT-morphologisch linksseitig, bei 38,6 % (N=153) rechtsseitig lokalisiert. 16,1 % der Patienten (N=64) wiesen beidseitige relevante cSDH auf (axiale Breite > 10 mm). Bei diesen Patienten erfolgte beidseitige operative Entlastung der Hämatome.

Bei Patienten, die ein beidseitiges cSDH aufwiesen, jedoch lediglich eine Seite operativ behandelt wurde, erfolgte die Gruppierung unter den einseitigen cSDH, da die nicht operativ behandelte Seite konservativ behandelt wurde, bei einer Breite von weniger als 10 mm und fehlendem raumforderndem Effekt (8,08 %, N=32).

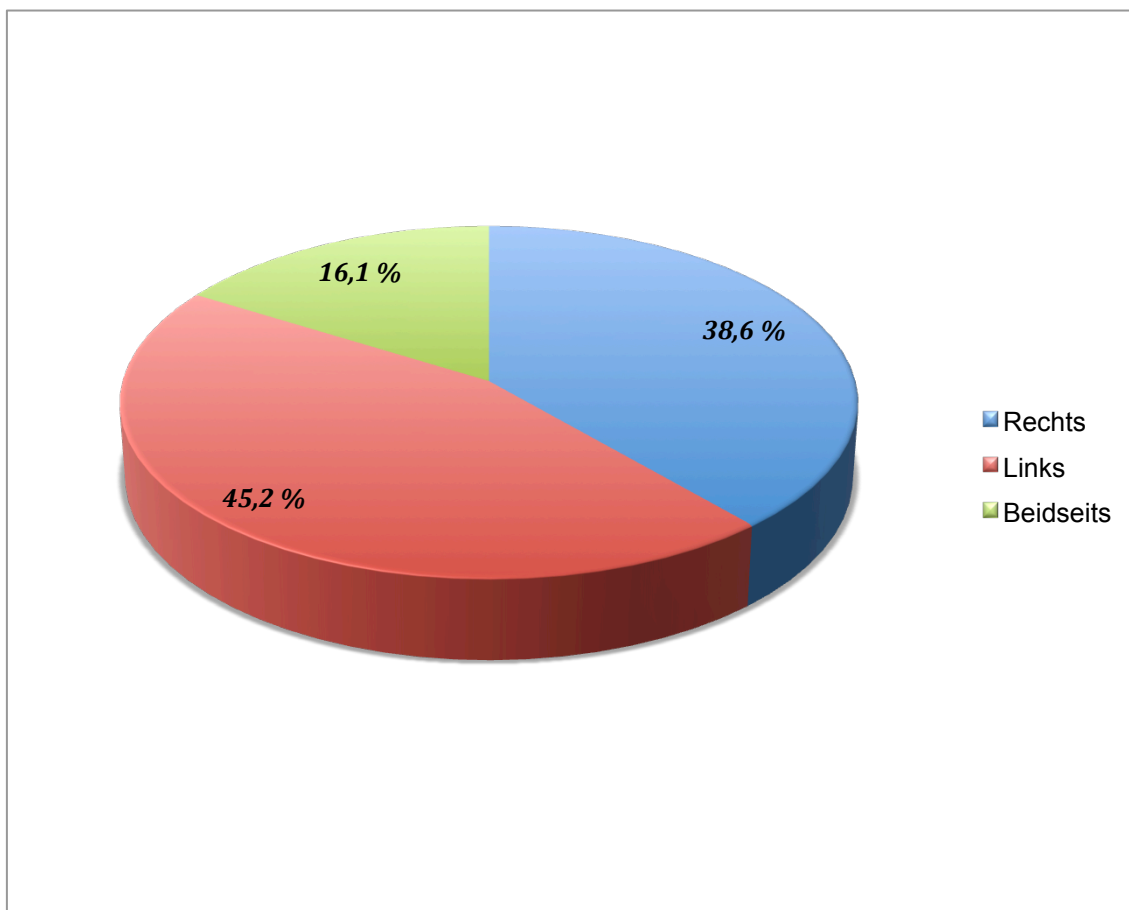


Abbildung 22:

Lokalisation der operierten cSDH; Die linke Seite ist häufiger betroffen als die rechte, mit 45,2 % zu 38,6 %. Die restlichen 16,1 % der Patienten wiesen beidseitige, operativ behandelte cSDH auf.

3.7 Intraoperatives Vorgehen

N=332 Eingriffe wurden in Allgemeinanästhesie über eine osteoklastisch erweiterte Bohrlochtrepantation durchgeführt (Abschnitte 1.4.2.2 und 1.4.2.3), N=64 Eingriffe sind mit Lokalanästhesie durchgeführt worden (Injektionslösung mit 1 % Xylocain® und 2 % Epinephrin, 5-10 ml).

Bei den mit Phenprocoumon vorbehandelten Patienten erfolgte präoperativ die Applikation von Prothrombinkonzentraten, so dass ein *International Normalized Ratio* (INR Wert) von höchstens 1,2 und ein Quick-Wert von mindestens 60 % vorlag.

Bei 168 Eingriffen erfolgte die Eröffnung der vNM wie unter 1.4.2.3 aufgeführt (Gruppe A). Bei 224 erfolgte die Evakuierung des cSDH, wie unter 1.4.2.2 beschrieben (Gruppe B), ohne die Eröffnung der vNM.

Außer der Überzeugung des Operateurs (siehe Abschnitt 4. Diskussion), daß die Eröffnung der vNM eher negativ auf das Operationsergebnis wirkt, wurden folgende Gründe für das Nichteröffnen der vNM den Operationsberichten entnommen:

- deutliche Verklebung der Hämatommembran mit der *Arachnoidea mater*
- Risiko der iatrogenen Blutung
- zu tiefe Lage der Kortexoberfläche durch Hirnatrophie .

3.8 Der Nachweis vom relevanten Rest/Rezidivhämatom im postoperativen Verlauf

Alle postoperativen Kontrolluntersuchungen erfolgten mittels cCT. Die früheste postoperative cCT-Bildgebung fand eine Stunde nach dem operativen Eingriff statt. Die späteste postoperative cCT-Kontrolle erfolgte am fünften Tage nach dem Eingriff. Ein relevantes Rest/Rezidivhämatom wurde in beiden Gruppen zusammen betrachtet (also A und B) bei N=172 Patienten nachgewiesen (43,43 %), im Gruppenvergleich sind die Verhältnisse in beiden Gruppen wie folgt;

Gruppe A: 168 insgesamt, davon relevante Rest/Rezidivhämatome 41 →
24,40 %

Gruppe B: 228 insgesamt, davon relevante Rest/Rezidivhämatome 131 →
57,45 %

Der Gruppenvergleich zwischen A und B zeigte einen s.s. Unterschied zwischen Gruppe A und B ($p < 0.0001$, RR=0,56).

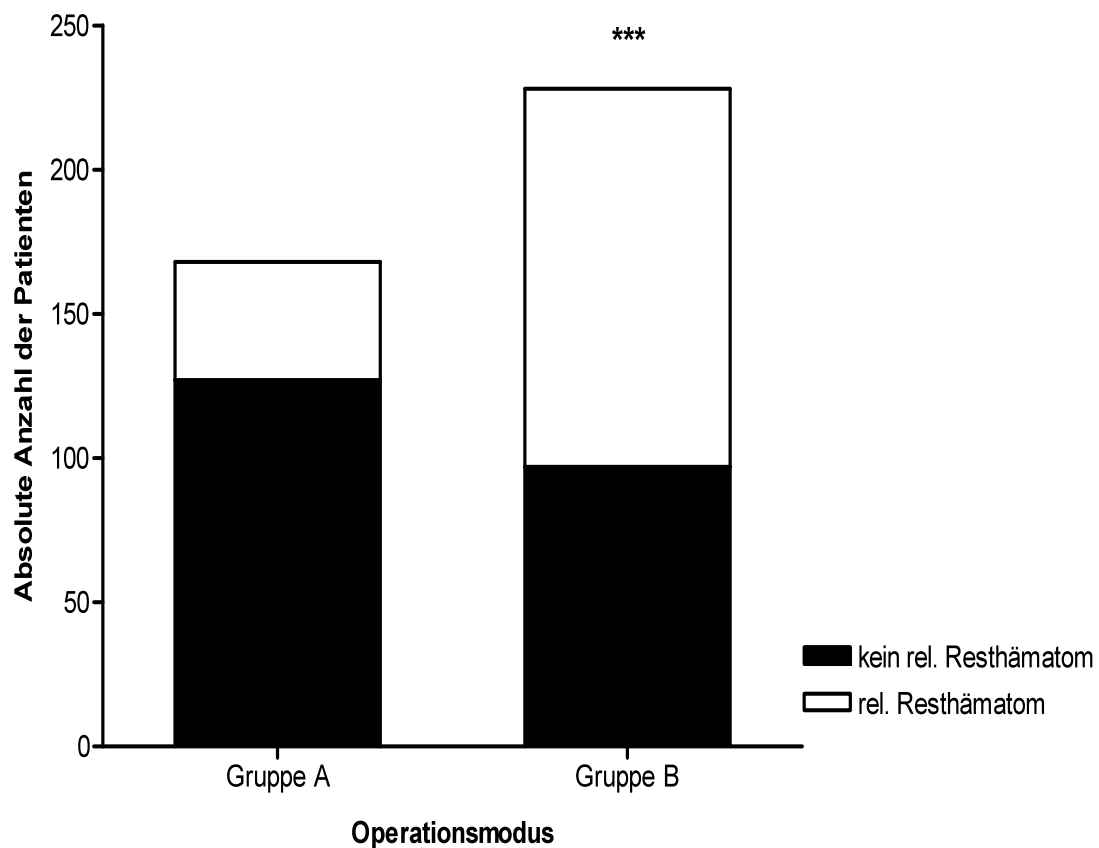


Abbildung 23:

Graphische Darstellung der relevanten Rest/Rezidivhämatome insgesamt nach der Erstoperation, abhängig vom Operationsmodus (vNM des cSDH eröffnet bei Gruppe A, nicht eröffnet bei Gruppe B). Der Chi-Quadratstest zeigt einen s. s. Einfluss der Operationsart. Wie der Graph zeigt, entwickeln Patienten der Gruppe B signifikant häufiger relevante Rest/Rezidivhämatome im Vergleich zu Patienten der Gruppe A ($p < 0.0001$, RR=0,56).

3.9 Die Reoperationsrate bei relevantem Rest/Rezidivhämatom des cSDH

Alle Reoperationen wurden bei den Patienten des Kollektivs mit einem relevanten Rest/Rezidivhämatom durchgeführt (siehe Abschnitt 3.7).

Bei insgesamt N=168 Patienten wurde ein relevantes Rest/Rezidivhämatom nach dem oben erwähnten Kriterium nachgewiesen (Abschnitt 2.2). Die Fallzahl entspricht einem Anteil von 43,43 % der Gesamtfallzahl von N=396. Von diesen Patienten wurden insgesamt 87 (21,96 %) bei relevantem Rest/Rezidivhämatom erneut operativ behandelt. Im Gruppenvergleich stehen die Verhältnisse wie folgt:

Gruppe A: 168 insgesamt, Reoperationen: 18 →
10,71 %.

Gruppe B: 228 insgesamt, Reoperationen: 69 →
30,26 %.

Hieraus resultiert ein s.s. Unterschied der Reoperationshäufigkeit des cSDH in Gruppe B, verglichen mit Gruppe A ($p < 0,0001$, RR=0,35). Die intraoperative Eröffnung der vNM (Gruppe A) führt demnach zu einer s.s. geringeren Reoperationshäufigkeit des cSDH (Abbildung 24).

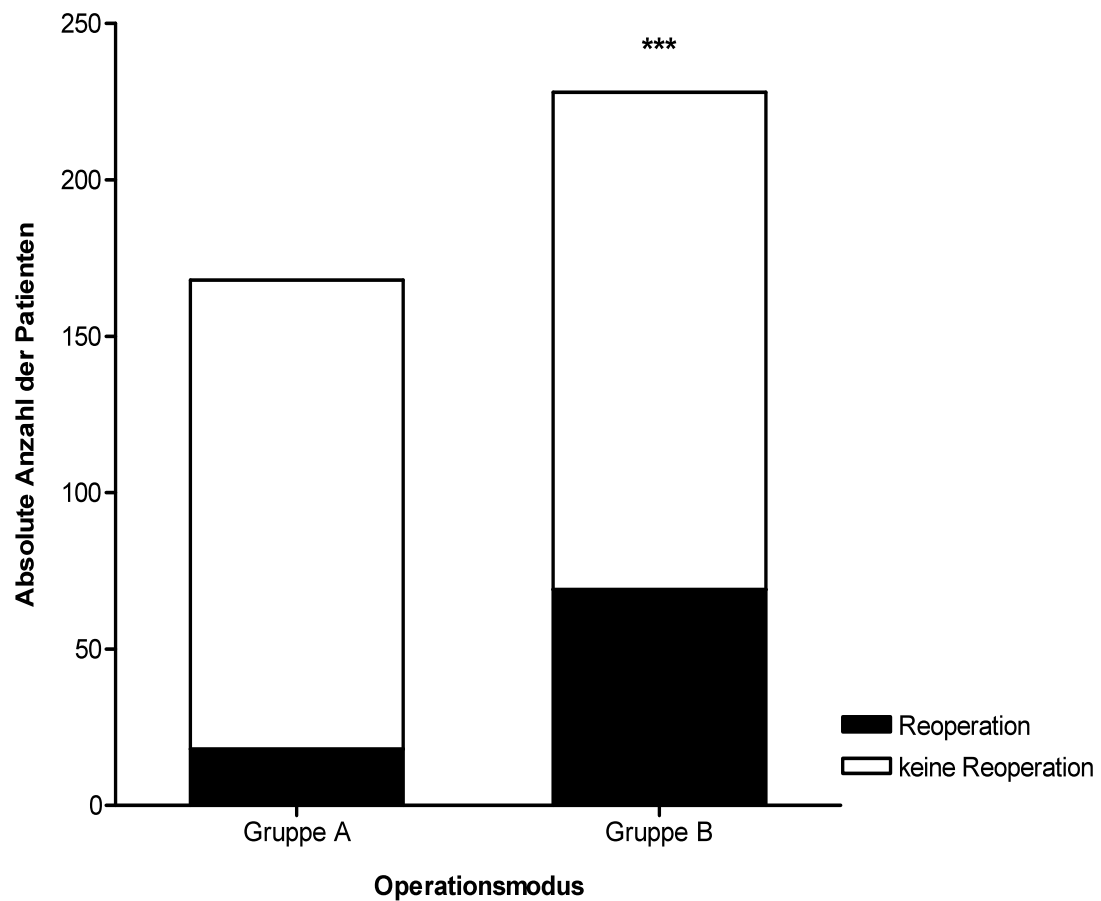


Abbildung 24:

Graphische Darstellung der Reoperationsnotwendigkeit je nach Operationsmodus: Bei Gruppe A (linker Balken) wurde die vNM des cSDH eröffnet, bei Gruppe B nicht (rechter Balken). Patienten mit nicht eröffneter vNM des cSDH (Gruppe B) wurden s.s. häufiger an einem Rezidivhämatom operativ behandelt, im Vergleich zu Patienten, bei denen die vNM des cSDH eröffnet wurde (Gruppe A) ($p < 0.0001$, RR=0,35).

3.10 Effekt von ASS auf das relevante Rest/Rezidivhämatom des cSDH

Bei N=96 Patienten der Gruppen A und B insgesamt (24,2 %) wurde eine Vormedikation mit ASS dokumentiert. Bei N=46 Patienten, die präoperativ ASS eingenommen hatten, erfolgte intraoperativ die Eröffnung der vNM (Gruppe A). Bei N=50 Patienten, die präoperativ ASS eingenommen hatten, wurde die vNM intraoperativ nicht eröffnet (Gruppe B). Ab dem Tag der stationären Aufnahme wurde die ASS-Behandlung bei allen Patienten pausiert. Hierfür bestanden keine absoluten Kontraindikationen. Die Wiederaufnahme der ASS-Medikation wurde erst nach bildmorphologischem Ausschluss eines relevanten Rest/Rezidivhämatoms drei bis sechs Wochen nach erfolgtem Eingriff vorgenommen. Die Anzahl von relevanten Rest/Rezidivhämatomen bei präoperativer ASS-Einnahme betrug in beiden Gruppen A und B N=39 (40,62 %).

Bei Patienten mit präoperativer ASS-Einnahme wurden folgende Resultate im statistischen Gruppenvergleich erhoben:

Patienten mit präoperativer ASS-Einnahme: 96, davon 39 relevante Rest/Rezidivhämatome →
40,62 %

Gruppe A: 46 ASS eingenommen, davon 12 relevante Rest/Rezidivhämatome →
26,08 %

Gruppe B: 50 ASS eingenommen, davon 27 relevante Rest/Rezidivhämatome →
54,00 %

Die Ergebnisse zeigen, dass die Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen in der Gruppe A s.s. geringer war als in der Gruppe B (Abschnitt 3.9). Die präoperative Einnahme von ASS führte zu keiner Änderung diesen s. s.

Unterschieds. (p=0.0054, RR=0,48) (Abbildung 25).

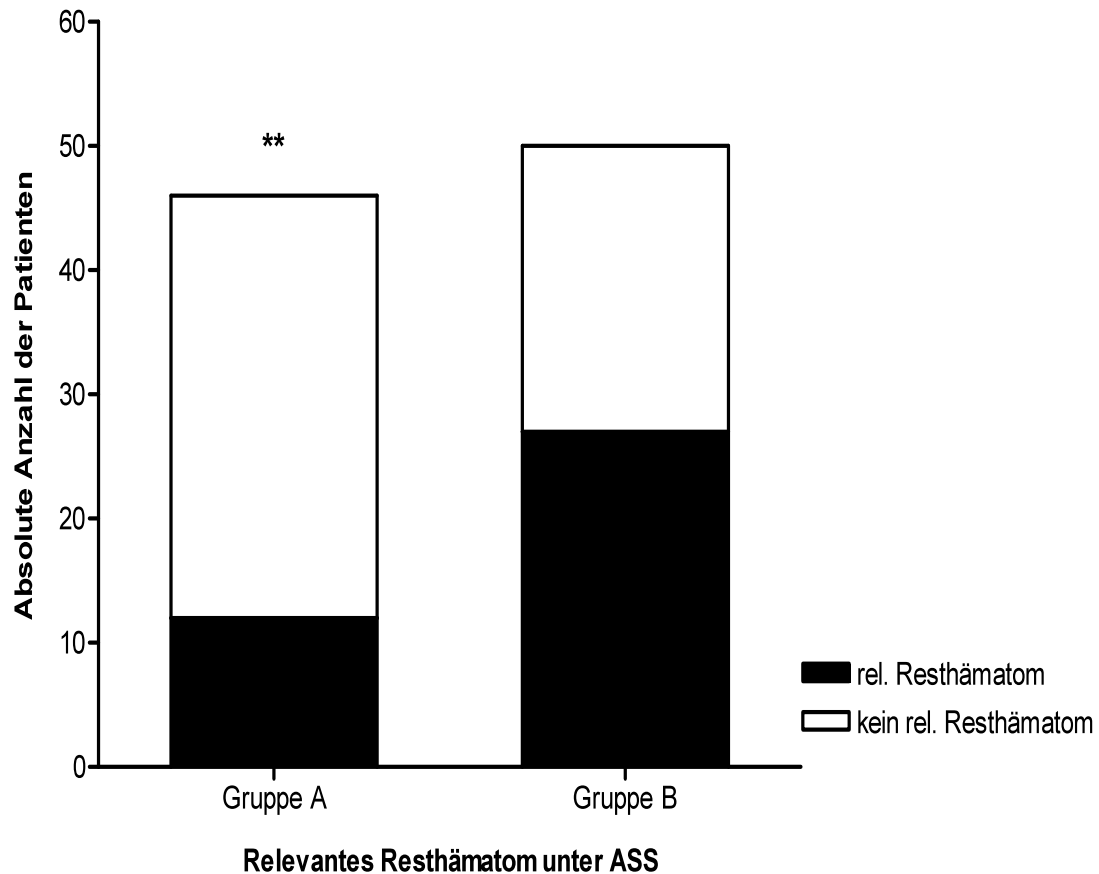


Abbildung 25:

Graphische Darstellung der relevanten Rest/Rezidivhämatome des cSDH im Kollektiv der präoperativ mit ASS behandelten Patienten. Links: Anzahl der präoperativ mit ASS behandelten Patienten der Gruppe A (vNM eröffnet), rechts: der Gruppe B (vNM nicht eröffnet). Der schwarze Anteil der Balken stellt die Anzahl der relevanten Rest/Rezidivhämatome dar. Unabhängig von der präoperativen ASS-Einnahme entwickeln Patienten der Gruppe A weniger relevante Rest/Rezidivhämatome als Patienten der Gruppe B (**p=0.0054**, RR=0,48).

3.11 Effekt von Phenprocoumon auf das relevante Rest/Rezidivhämatom des cSDH

Anders als bei ASS vorbehandelten Patienten, erfolgte bei Phenprocoumon-antikoagulierten Patienten die prä- und perioperativ Gabe von Prothrombinkonzentrat aus Prothrombin, Prokonvertin, Stuart-Prower-Faktor und antihämophiler Faktor B (PPSB). Dieses Präparat enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die Inhibitoren Protein C und S. Es wurde ein Ziel-Quick-Wert von/ab 60 % angestrebt. Erst nach laborchemischem Nachweis eines entsprechenden Ausgleiches der Gerinnungsparameter wurde die Narkose eingeleitet. Postoperativ erfolgten mindestens einmal pro Tag Bestimmungen der Gerinnungswerte für mindestens drei Tage. Vitamin-K (Konaktion[®]) wurde über drei Tage verabreicht. Bei Gerinnungswerten im Referenzbereich wurde die Gabe von Konaktion[®] beendet. Nach der Entlassung wurden die Patienten weiter mit subcutaner Applikation von niedermolekularem Heparin antikoaguliert bis die späte cCT-Diagnostik drei bis sechs Wochen angefertigt wurde. Wenn kein relevantes Rest/Rezidivhämatom nachgewiesen wurde, wurde die orale Phenprocoumon Behandlung ambulant durch hausärztliche Begleitung wiederaufgenommen (*bridging*), falls internistischerseits weiterhin indiziert.

Im Gesamtkollektiv von N=396 wurden N=86 Patienten mit einer Vorbehandlung mit Phenprocoumon dokumentiert (21,71 % insgesamt). Bei N=34 Patienten erfolgte die intraoperative Eröffnung der vNM (Gruppe A), bei N=52 Patienten wurde die vNM nicht eröffnet (Gruppe B). Insgesamt wurde ein relevantes Rest/Rezidivhämatom bei N=40 Patienten festgestellt (46,51 %). Die Verteilung der postoperativen relevanten Rest/Rezidivhämatome bei den Patienten mit präoperativer Phenprocoumon-Behandlung zeigte sich folgendermaßen:

Patienten mit präoperativer Phenprocoumon-Behandlung: 86, davon mit postoperativen relevanten Rest/Rezidivhämatomen 40 Patienten → 46,51 %

Gruppe A: 34 Patienten mit Phenprocoumon-Behandlung, davon
sieben mit relevanten Rest/Rezidivhämatomen →
20,58 %

Gruppe B: 52 Patienten mit Phenprocoumon-Behandlung, davon
33 mit relevanten Rest/Rezidivhämatomen →
63,46 %

Die Häufigkeit an postoperativen relevanten Rest/Rezidivhämatomen bei Patienten mit Phenprocoumonbehandlung ist in der Gruppe A s.s. niedriger als in Gruppe B. ($p < 0.0001$, RR=0,32) (Abbildung 26).

Drei Patienten erhielten präoperativ Phenprocoumon und ASS (einer der Gruppe A und zwei der Gruppe B). Bei einem Patienten der Gruppe B wurde ein relevantes Rest/Rezidivhämatom festgestellt, welches einer erneuten Operation unterzogen werden musste.

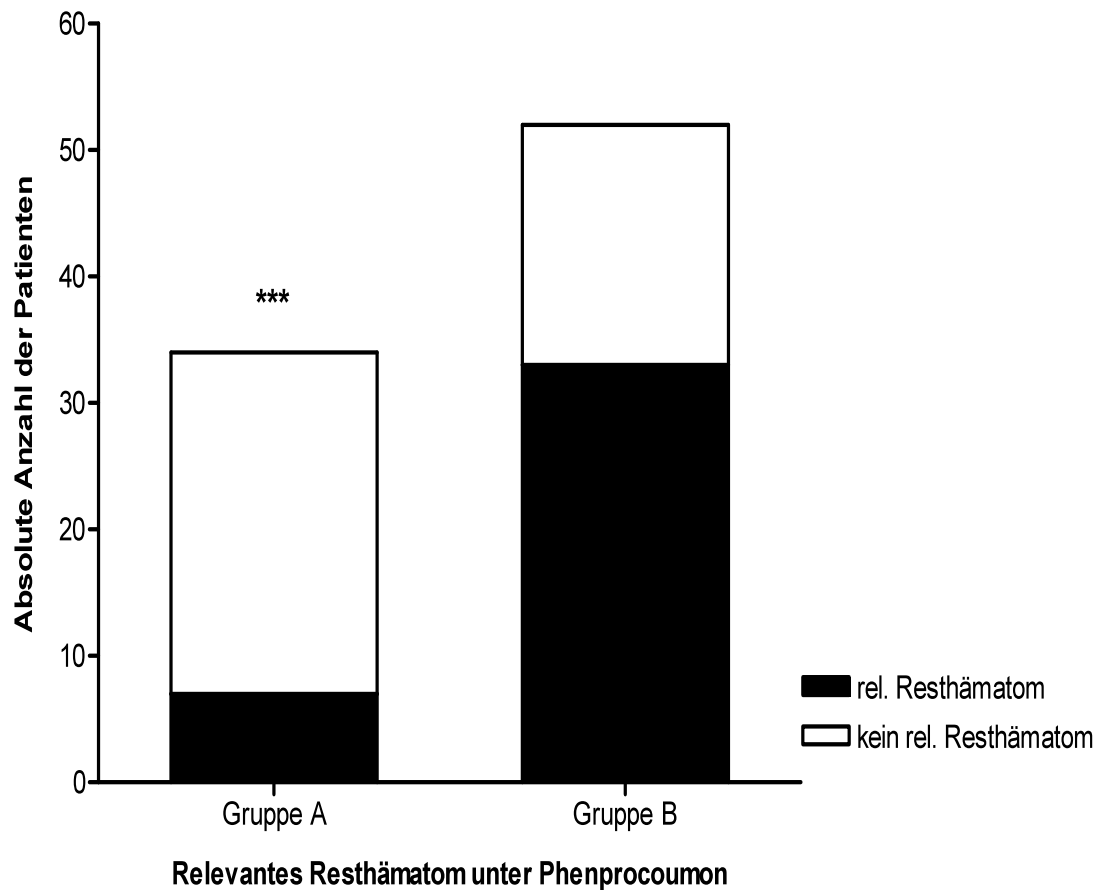


Abbildung 26:

Graphische Darstellung der relevanten Rest/Rezidivhämatome des cSDH bei präoperativer Phenprocoumontherapie. Linker Balken: Patienten der Gruppe A (vNM eröffnet). Rechter Balken: Patienten der Gruppe B (vNM nicht eröffnet). Die schwarzen Anteile stellen die Anzahl der re. Rest/Rezidivhämatome dar. Es besteht ein s.s. Einfluss der Operationsart bei Patienten mit und ohne intraoperativer vNM-Eröffnung nach präoperativer Phenprocoumon-Therapie. Patienten mit intraoperativer vNM-Eröffnung entwickeln weniger relevante Rest/Rezidivhämatome als Patienten, mit intraoperativ nicht eröffneter vNM. (***) $p < 0.0001$, RR=0,32).

3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend resultieren aus der statistischen Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten folgende Ergebnisse:

- Die intraoperative Eröffnung der (vNM) des (cSDH) (Gruppe A) (siehe Abschnitt 1.4.2.3) führt zu einer s.s. Senkung der Häufigkeit der postoperativen relevanten Rest/Rezidivhämatome. Die Häufigkeit der relevanten Rest/Rezidivhämatome lag s.s. höher in der Gruppe B (Patienten, bei denen die vNM intraoperativ nicht eröffnet wurde) (Abschnitt 1.4.2.2).
- Die Eröffnung der vNM des cSDH (Gruppe A) senkt die Reoperationsrate des cSDH. Die Reoperationsrate in Gruppe B (Patienten, bei denen die vNM intraoperativ nicht eröffnet wurde) ist s.s. höher als in Gruppe A.
- Auch unter der präoperativen Einnahme von ASS und Phenprocoumon ist der oben genannte Unterschied bezüglich der Häufigkeit der relevanten Rest/Rezidivhämatome zwischen Gruppe A und B statistisch signifikant.
- Im Kollektiv der mit Phenprocoumon behandelten Patienten war der Anteil an relevanten Rest/Rezidivhämatomen in Gruppe B (vNM nicht eröffnet) noch höher als bei den restlichen Patienten in derselben Gruppe.
- In Gruppe A (vNM eröffnet) war die Häufigkeit der relevanten Rest/Rezidivhämatome des cSDH bei den präoperativ mit Phenprocoumon behandelten Patienten niedriger als bei den Patienten in derselben Gruppe, die nicht präoperativ mit Phenprocoumon behandelt wurden.

- Die präoperative ASS-Einnahme hat keinen Einfluss auf den s.s. Vorteil der Gruppe A (intraoperative Eröffnung der vNM) gegenüber Gruppe B (Nicht Eröffnen der vNM) in Bezug auf die Häufigkeit der relevanten Rest/Rezidivhämatome des cSDH.

- Die Häufigkeit der relevanten Rest/Rezidivhämatome bei den Patienten, die präoperativ ASS eingenommen haben, war im Gesamtkollektiv – in beiden Gruppen gleichermaßen- leicht erhöht (nicht statistisch signifikant).

4. Diskussion

4.1 Entstehung, Diagnostik und bisherige Therapiemethoden des cSDH

Das cSDH entwickelt sich aus einer Blutung im Subduralspalt zwischen der *Dura* und *Arachnoidea mater*. Der Prozess zur Ausbildung eines nachweisbaren und klinisch relevanten Hämatoms dauert in der Regel 20 Tage nach Auftreten einer initialen subduralen Blutung, die häufig keine klinischen Symptome hervorruft. Der aktuelle Kenntnisstand zur Entstehung wurde bereits unter Abschnitt 1 erläutert. Allgemeine Hirndrucksymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und fokale-neurologische Ausfälle können Symptome eines cSDH sein. Die Inzidenz eines cSDH beträgt 8,2 bis 58 pro 100 000 Personen pro Jahr. Es besteht eine stetige Zunahme dieser mit Steigerung der Lebenserwartung (Basler et al. 2015, Liu et al. 2014).

Die cCT-Bildgebung etablierte sich als die Methode der Wahl zur Sicherung und Verlaufsbeurteilung eines cSDH (Xu et al. 2014, Stanisic et al 2005). Der Einsatz der MRT wird als sensitive Diagnostik vor allem bei nicht scharf abbildbaren oder septierten cSDH verwendet (Senturk et al. 2010).

Es gibt bisher über 290 Studien bezüglich des cSDH (Liu et al. 2014). Im Mittelpunkt der klinischen Forschung dieser Erkrankung steht die Diskussion über die optimale operative Technik.

Die Möglichkeit der konservativen Behandlung ist ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung. Diese Option ist jedoch nur bei kleinen, nicht-raumfordernden cSDH gegeben. Bei Vorhandensein von neurologischen Ausfällen und/oder raumfordernden cSDH ist eine operative Behandlung indiziert (Kim et al. 2014, Voelker 2000, Markwalder et al. 1981).

Als Mittel zur konservativen Behandlung wurde die Gabe von Dexamethason über drei Wochen beschrieben. Ein signifikanter Nutzen durch konservative Behandlung mit Dexamethason über drei Wochen konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden (Prud'homme et al. 2016). Thotakura und Marabathina haben auch raumfordernde cSDH mit Dexamethason behandelt und einen Vorteil bei dieser Vorgehensweise bei geringer Hämatomdichte (gemessen in Hounsfield-Einheiten in der cCT) beschrieben (Thotakura und Marabathina 2015). Limitierende Faktoren sind Nebenwirkungen der Corticosteroide (Prud'homme et al., Thotakura und Marabathina 2015). Zudem ist die geschilderte konservativ-medikamentöse Behandlung mit deutlich verlängerter Behandlungsdauer verbunden.

Die Wahl der Behandlungsmethode wird in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und von der Ausdehnung und Beschaffenheit des Hämatoms individuell berücksichtigt. Die Kraniotomie wird meistens bei rezidivierenden, bei initial stark septierten und/oder bei frisch eingebluteten cSDH durchgeführt (Ducruet et al. 2012). Die Kraniotomie wird immer wenn möglich unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Eine Bohrlochtrepanation kann bei Bedarf in Lokalanästhesie erfolgen. Die meisten Studien ergeben eine erhöhte Letalität und postoperative Komorbidität nach Kraniotomie im Vergleich zu Bohrlochtrepanation bei der operativen Behandlung von cSDH (Liu et al. 2014, Lee et al. 2004). Die Arbeitsgruppe um Callovini (2014) behandelte initial 34 Patienten mit einer großzügigen Kraniotomie. Die Entscheidung basierte auf einer in der MRT-nachgewiesenen starken Septierung der cSDH. Die Autoren erzielten insgesamt ein gutes Ergebnis durch diese Operationsstrategie mit einer Rezidivrate von 6 %. Als möglicher Grund für die starke Septierung der Hämatome wurde eine mittlere zurückliegende Zeitspanne von mindestens zehn Wochen zwischen einem Trauma und der Diagnosestellung (Callovini et al. 2014) diskutiert.

Eine Mini-Bohrlochtrepanation in Lokalanästhesie ist bei Patienten mit hohem Narkoserisiko gut geeignet (Liu et al. 2014). Die Methode ist

atraumatischer als die klassische Bohrlochtrepanation oder die Kraniotomie und hat den Vorteil, als *bedside*-Eingriff mit einer Lokalanästhesie durchgeführt zu werden. Allerdings ist sie ungeeignet bei septierten cSDH (Reinges et al. 2000). Das radiologische präoperative Ausmaß der Hämatomausdehnung spielte keine entscheidende Rolle bei den Behandlungsergebnissen zwischen den Behandelten durch Bohrlochtrepanation oder Mini-Bohrlochtrepanation (Garber et al. 2016).

Die Anlage eines subduro-peritonealen Shunts ist nicht als Initialbehandlung indiziert. Sie wird bei rezidivierenden, vorwiegend verflüssigten chronischen Subduralhämatomen vorgenommen. Santarius et al. (2010) und Sato et al. (1999) berichten, dass das Auftreten von Zweitrezidiven durch das Anlegen von subduro-peritonealen Shunt gesenkt werden. Laut Sato et al. (1999) sei eine subdurale interne Shunt-Ableitung für multimorbide, immobile Patienten mit rezidivierenden cSDH geeignet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Anlage eines subduralen Shuntsystems mit relevanten Risiken wie Infektionen und Shunt Dysfunktion verbunden ist (Korinek et al. 2011).

Nach Studienlage zeigt die klassische Bohrlochtrepanation mit Einlage einer geschlossenen subduralen Drainage die besseren Ergebnisse im Hinblick auf Rezidivrate und postoperative Komplikationen im Gesamtvergleich zu anderen operativen Techniken (Liu et al. 2014, Ducruet et al. 2012, Kalff und Braun 1984).

Der intraoperative Spülvorgang wurde in mehreren Studien im Hinblick auf das bessere Outcome und als Rezidivprophylaxe als effektiv beschrieben (Kyoung et al. 2015, Ishibashi et al. 2011).

Während in manchen Studien die Einlage einer subduralen Drainage die Rezidivrate gesenkt hat, ergaben andere Studien keinen signifikanten Nutzen dieser Handlung (Javadi et al. 2016, Javadi et al. 2011, Erol et al. 2005, Santarius et al. 2009, Wakai et al. 1990). Eine Metaanalyse von Liu et al.

(2014) ergab, dass die Mehrheit der Neurochirurgen das Spülmanöver und die Einlage einer Drainage in einem geschlossenen System bevorzugen.

Unabhängig von dem standardisierten Verfahren hat sich die Eröffnung der vNM auf der *Arachnoidea* nicht durchgesetzt und blieb individuell zu entscheiden, da hierfür keine ausreichenden Daten vorlagen.

4.2 Die Eröffnung der viszeralen Neomembran des cSDH als rezidivsenkender Faktor

Im Rahmen dieser Studie wurde die Eröffnung der vNM, wenn erfolgt, einheitlich durch das Anheben mit dem Sauger, Koagulation mittels bipolarer Strompinzette, scharfe Inzision derselben und Erweiterung mit einem Klemmchen durchgeführt. Abschließend wurde zwischen vNM und *Arachnoidea* mit isotoner Kochsalzlösung gespült (Abschnitt 1.3.2.3, Abbildung 4).

2009 bis 2014 wurde die Notwendigkeit der Eröffnung der vNM bei der operativen Behandlung des cSDH kontrovers diskutiert, weshalb die vorliegende Studie initiiert und durchgeführt wurde.

Argumente gegen das Eröffnen der vNM des cSDH waren unnötiges Traumarisiko des Kortex und das mögliche Nachblutungsrisiko. Allerdings konnten diese Argumente nicht durch wissenschaftliche Daten gefestigt werden.

Argumente für das Eröffnen der vNM des cSDH waren, dass die Entfaltung des Hirns dadurch erleichtert wird und dass die Kommunikation mit dem epiarachnoidalen Raum, eine bessere Drainierung des cSDH gewährleistet.

Bei der Beschreibung der operativen Technik wurde die Eröffnung der vNM in nur zwei veröffentlichten Studien diskutiert. Die Arbeit von Kayaci (Kayaci et al. 2014) diskutierte die Eröffnung der vNM des cSDH als rezidivsenkenden Faktor. Die Studie von Kayaci und Mitarbeitern (2014)

umfasste retrospektiv 252 Fälle (144 mit und 108 ohne vNM-Eröffnung als Kontrollgruppe). Es konnte ein Unterschied der Rezidivrate zugunsten der Patientengruppe mit eröffneter vNM nachgewiesen werden. Hierbei wurde die Breite des subduralen Resthämatoms ein, drei und sieben Tage nach der Operation gemessen, neben klinischem Zustand und Dauer des stationären Aufenthaltes. Ein *Follow-up* erfolgte ohne genauere Angaben mindestens dreimal innerhalb von 12 Monaten. Die Reoperationsrate bei Rest/Rezidivhämatomen wurde in der Studie nicht erfasst (Kayaci et al. 2014). Ein kritischer Aspekt dieser Studie bleibt, dass die Technik der vNM-Eröffnung von einem einzigen Operateur in der besagten Studie ausgeführt wurde, von insgesamt vier Operateuren eröffnete lediglich einer die vNM grundsätzlich. Im Hinblick auf den Aspekt der vNM-Eröffnung trifft dies auf die vorliegende Studie nicht. Die Operationen der cSDH wurden von insgesamt 33 OperateurInnen durchgeführt. Von den insgesamt 33 Operateuren eröffneten lediglich zwei Operateure regelmäßig und grundsätzlich die vNM nicht.

Unterhofer und Kollegen (2015) untersuchten die Rezidivrate nach Bohrlochtrepanation bei cSDH im Hinblick auf die Eröffnung der vNM. Ein Rezidiv wurde definiert als Nachweis von Resthämatom mit einer Breite von 1/3 des Ausgangsbefundes. Ein Ausschlusskriterium in der o.g. Studie war der Nachweis von mehrfach septierten cSDH. Eine kausale Begründung für das explizite Ausschließen dieser Patienten wird in der Studie nicht dargelegt. In der vorliegenden Arbeit war die mehrfache Septierung des cSDH kein Ausschlusskriterium, solange die Evakuierung des cSDH trotz ersichtlicher mehrfacher Septierung über eine Bohrlochtrepanation intraoperativ ausreichend erschien und keine Notwendigkeit zur Erweiterung der Trepanation auf eine Kraniotomie bestand. In dieser randomisierten prospektiven Studie von Unterhofer und Kollegen (2015) wurden 52 Patienten eingeschlossen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, sowohl in Bezug auf die Rezidivrate als auch auf die Reoperationsrate. Die Arbeit zeigt - zumindest bezüglich Rezidivrate -

keinen eindeutigen Vorteil der Eröffnung der vNM im Vergleich zu der Studie von Kayaci und Kollegen (2014). Die Studie von Unterhofer (2015) ist prospektiv und randomisiert. Die Fallzahl (N=52) ist im Vergleich zur vorliegenden Studie (N=396) jedoch relativ klein.

Die vorliegende nicht randomisierte retrospektive Arbeit hatte als Ziel zu klären, ob die intraoperative Eröffnung der vNM des cSDH über eine erweiterte Bohrlochtrepanation mit Einlage einer subduralen Drainage, im geschlossenen System, die Häufigkeit an relevanten Rest/Rezidivhämatomen und Reoperationen des cSDH senkt. In der oben erwähnte Studie von Kayaci und Kollegen (2014) wurde die Reoperationsrate nicht erfasst; in der vorliegenden Studie haben wir die Reoperationsrate als wichtiger Parameter bei der Analyse des Einflusses der intraoperativen Eröffnung der vNM auf das Outcome gewertet und dokumentiert.

Bei bisher kontroverser Studienlage über den Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation (Gonugunta und Buxton 2001, Marshman et al 2015, Rust et al 2006, Asghar et al 2002), wurde ebenso der Einfluss von ASS- und Phenprocoumon-Einnahme auf die Operationsergebnisse in der aktuellen Studie berücksichtigt.

4.3 Ergebnisse der Studie

In der Neurochirurgischen Klinik des Klinikum Bethel in Bielefeld wurden jährlich 50 -90 Patienten in den Jahren 2009 bis 2014 mit cSDH eingewiesen (Abschnitt 3.2, Abbildung 18). Bei raumforderndem ein- oder beidseitigem Hämatom und nachgewiesenem neurologischem Ausfall (fokal, kognitiv) oder nach epileptischen Anfällen wurde eine sofortige Operationsindikation gestellt. Alle Indikationen wurden von einem/einer Facharzt/-ärztin für Neurochirurgie gestellt. Es wurde eine klassische Bohrlochtrepanation in Allgemeinanästhesie, Spülung des Subduralraumes mit Kochsalzlösung und die Einlage einer subduralen Drainage durchgeführt. Die Drainage wurde am

zweiten bis zum fünften postoperativen Tag entfernt. Im Falle einer völligen intraoperativen Ausdehnung des Gehirns wurde auf eine Drainageeinlage zur Protektion des Kortex verzichtet; Diese Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Ausgeschlossen von der Studie wurden auch Patienten, bei denen anamnestisch ein intrakranieller Eingriff auf der ipsilateralen Seite des cSDH bekannt war. Dieser Aspekt ist relevant, weil nach intrakraniellen Operationen kortikale und arachnoidale narbige Veränderungen vorliegen könnten. Zudem wurden alle Patienten mit einem Hygromnachweis ausgeschlossen.

Als postoperative Verlaufsdagnostik wurde eine cCT am zweiten bis zum sechsten Tagen nach der Bohrlochtrepanation veranlasst. Eine weitere cCT erfolgte drei bis sechs Wochen ambulant. Eine Arbeit von Stanic und Kollegen (2005) zeigte eine deutlich erhöhte Rezidivrate bei 99 untersuchten Patienten bei einem cCT-gemessenen Resthämatom von > 10 mm. Eine weitere Arbeit von Xu und Kollegen (2014) ergab ein ähnliches Ergebnis. Hierbei lag die Breite eines relevanten Resthämatoms nach operativer Behandlung eines cSDH bei 11,7 mm. Diese Arbeiten bezeichnen demnach ein subdurales Resthämatom des cSDH nach operativer Behandlung von mindestens 10 mm Breite als begünstigend für die Ausbildung eines behandlungsbedürftigen Rezidivs. Ein Resthämatom nach Evakuierung des cSDH im ersten oder zweiten postoperativen cCT von mehr als 10 mm Breite wurde daher in der vorliegenden Dissertation als relevantes Rest/Rezidivhämatom definiert.

Die Geschlechtsverteilung mit Überwiegen des männlichen Geschlechts (62,1%) unterscheidet sich nicht wesentlich von der Geschlechtsverteilung in anderen Studien (Agawa et al. 2016, Kayaci et al. 2014, Wada et al. 2014, Santarius et al. 2010, Baechli et al. 2004, van Havenbergh et al. 1996). Das mittlere Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie ist im Vergleich zu anderen Studien höher.

In einer Arbeit von Marshman und Mitarbeitern (2015) konnte die Hirnatrophie als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines cSDH dokumentiert werden. Eine fortgeschrittene Hirnatrophie geht mit Abnahme der Hirn-Elastizität einher (Marshman et al. 2015).

Die Verteilung der Operationen über den Beobachtungszeitraum zeigt in der vorliegenden Studie einen Durchschnitt von 66 Operationen pro Jahr. Da die Eingriffe von einer großen Zahl von Operateuren durchgeführt wurden (8 Oberärzte, 24 Fach- und Assistenzärzten und der Chefärztin), besteht eine breite Aufteilung der Eingriffe auf das chirurgische Personal. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind mit dieser breiten Aufteilung operateurunabhängig.

Die Entstehung des cSDH ist häufig traumatisch bedingt (Abschnitt 1.1). Ein Trauma innerhalb acht Wochen vor Aufnahme in der Klinik konnte bei 56,3 % der Patienten anamnestisch erhoben werden. Diese Prozentzahl ist vergleichbar mit bereits publizierten Ergebnissen (Bokka und Trivedi 2016, Kyeong 2016, Marshmann et al. 2015, Kim et al. 2015, Baechli et al. 2004, Asghar et al. 2002). Allerdings ist oft ein Traumaereignis zeitlich nicht zuzuordnen oder dem Patienten nicht erinnerlich (Zakaria et al. 2007).

Die Häufigkeit der Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit nachgewiesenem cSDH unterscheidet sich nicht wesentlich von der Häufigkeit in anderen Studien (Illescu 2015, Hrabovsky et al. 2014, Rust et al. 2006).

In den Studien zum Thema cSDH gab es keine eindeutige Prävalenz für eine Seitelokalisation des Hämatoms. Beidseitige Hämatome lagen in der vorliegenden Studie bei 16,1%, in der Literatur bei 10-30 % der Patienten vor (Hsieh et al. 2016, Agawa et al. 2016,60, Farhat et al. 2015, Piotrowski und Krombholz-Reindl 1996). Bei beidseitigen operativ behandelten cSDH der vorliegenden Arbeit, wurde jeweils eine Seite zur Auswertung

herangezogen und zwar jene Hämatomseite mit der größeren Ausdehnung des Resthämatoms.

Die Häufigkeit und Relevanz des Rezidivhämatoms und vor allem deren Abhängigkeit von dem operativen Vorgehen bezüglich der vNM stand im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit. Der Nachweis eines relevanten Rest/Rezidivhämatoms indizierte nicht sofort die Behandlungsbedürftigkeit. Jedoch ist die Kenntnis darüber insofern relevant, da ein Resthämatom von gleich bzw. größer 10 mm nicht ignoriert werden kann (Dudoit et al. 2016, Kyoung et al. 2015, Stanisic et al. 2005). Der Nachweis eines relevanten Rest/Rezidivhämatoms nach Operation eines cSDH impliziert erhöhtes Risiko vorläufiger und bleibender Hirnschädigung und führt zwangsläufig dazu, dass die betroffenen Patienten länger in stationärer oder ambulanter Betreuung verweilen. Die längere postoperative Betreuung hat nicht nur einen ungünstigen volkswirtschaftlichen Einfluss (z. B. durch die Häufung radiologischer Diagnostik und Ausfall im Berufsleben). Sondern vor allem seelische und körperliche Belastung der betroffenen Patienten. Eine längere stationäre Nachbehandlung ist mit einem höheren Risiko für das Erwerben nosokomialen Erkrankungen verbunden (Penel et al. 2003). Um diese beobachteten Ergebnisse der relevanten Rest/Rezidivhämatoome zu erhärten, wurde die Reoperationsrate untersucht.

Ein relevantes Rest/Rezidivhämatom in der vorliegenden Studie konnte insgesamt bei 43,4 % der operativ behandelten Patienten nachgewiesen werden. Die Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatoomen konnte durch die intraoperative Eröffnung der vNM um 33 % gesenkt werden (Abschnitt 3.8, Abbildung 23).

Die Reoperationsrate im Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie lag bei 21,9 %. Bei 10,7 % der Patienten mit eröffneter vNM (Gruppe A) war eine Reoperation aufgrund des Nachweises von einem relevanten Rest/Rezidivhämatom innerhalb von sechs Wochen notwendig. Bei der

Vergleichsgruppe ohne eröffneter vNM (Gruppe B) waren es 30,2 % der Patienten. Die Reoperationsrate war somit durch die Eröffnung der vNM um 19,5 % gesenkt.

Die Reoperationsrate im Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie deckt sich hier mit der Rezidivrate in der Literatur (Unterhofer et al. 2016 (Reoperationsrate: 24,5 %), Schwarz et al. 2015 (29 %), Santarius et al. 2010 (16 %), Forster et al 2010 (23 %), Torihashi et al. 2008 (17,7 %), Stanisic et al 2005 (14,9 %), Erol et al. 2005 (15,7 %), Baechli et al. 2004 (13,6 %), Wakai et al. 1990 (16,6 %) (s. Tabelle 1) und stützen insgesamt eine verwertbare Aussage der vorliegenden Studie, obwohl das Durchschnittsalter in der vorliegenden Arbeit höher liegt als in den oben angeführten Studien.

Die Reoperationsrate in der Gruppe A der vorliegenden Studie ist niedriger als die Reoperationsraten in den oben erwähnten Studien mit Ausnahme von der Arbeit von Kim und Kollegen (2015) (siehe Tabelle 1).

Verfasser	Jahr	Anzahl Patienten	Reoperationsrate bei Rezidiv
Vorliegende Studie - Gruppe A - Gruppe B	2018	396 168 228	21,9 % 10,7 30,2
Unterhofer et al.	2016	57	24,5 %
Schwarz et al.	2015	193	29 %
Kim et al.	2015	368	8,4 %
Santarius et al.	2010	408	15,9 %
Foerster et al.	2010	144	23,6 %
Torihashi et al.	2008	343	17,7 %
Stanisic et al.	2005	99	14,9 %
Erol et al.	2005	70	15,7 %
Baechli et al.	2004	354	13,6 %
Wakai et al.	1990	42	16,6 %

Tabelle 1:

Reoperationsrate (%) bei Rezidivnachweis des cSDH nach initialer operativer Behandlung.

In den Studien von Kayaci et al. (2014) und Unterhofer et al. (2015) zum Thema der vNM-Eröffnung wurde der Markwalder Score (Anhang II) zur Beurteilung des klinischen Zustandes der untersuchten Patienten vor und nach operativer Behandlung verwendet. In beiden Studien zeigte sich, dass die Gruppenzugehörigkeit (vNM eröffnet oder nicht eröffnet) das klinische Outcome nicht bedeutend beeinflusst hat, obwohl die Studien gegensätzliche Ergebnisse im Hinblick auf die Rezidivrate ergaben.

Da die Frage der Thrombozytenaggregationshemmung und der Antikoagulation in vielen Studien als rezidivbegünstigende Faktoren diskutiert wird (Wada et al. 2016, Ivamoto et al. 2016, Rust et al. 2006, Cartmill et al. 2000, Baechli et al. 2004), wurde in der vorliegenden Studie die Vormedikation mit entsprechenden Arzneimitteln (ASS bzw. Phenprocoumon) in Relation zu der Hauptfrage untersucht. Der Gesamtanteil

von Patienten, die unter Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation cSDH entwickelten, betrug in der vorliegenden Arbeit 45,9 %. In anderen Studien ist ein vergleichbares Ergebnis mit 41 % wiederzufinden (Tao et al. 2016, Illescu 2015, Rust et al. 2006, Cartmill et al. 2000).

24,2 % des Gesamtkollektivs der vorliegenden Studie unterhielt die regelmäßige Einnahme von ASS. Bei 40,6 % wurde ein relevantes Rest/Rezidivhämatom ermittelt. Es resultiert insgesamt eine ähnliche Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen innerhalb des ASS-Kollektivs wie bei dem Gesamtkollektiv; 24,4 % nach Eröffnung der vNM, 57,4 % ohne Eröffnung der vNM. Es wurde eine leicht erhöhte Häufigkeit an relevanten Rest/Rezidivhämatomen unter ASS-Einnahme nach Eröffnung der vNM (von 24,4 auf 26,0 %) und eine nicht signifikant geringere Häufigkeit an relevanten Rest/Rezidivhämatomen bei Patienten ohne die Eröffnung der vNM (von 57,4 auf 54,0 %). Es hat sich insgesamt jedoch gezeigt, dass sich die Eröffnung der vNM selbst unter ASS-Einfluss in gleicher Relation begünstigend auf die Reoperationsrate auswirkt.

Es zeigt sich innerhalb des Gesamtkollektivs der vorliegenden Studie eine leicht erhöhte Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen bei Patienten mit Phenprocoumon-Behandlung. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (Ducruet et al. 2012, Ishibashi et al. 2011, 42, Lee et al. 2004, Stanisic 2005), bei denen die Phenprocoumon-Vorbehandlung einen unerwünschten Einfluss auf die Rezidivrate eines cSDH besitzt hat.

Die Spanne der Häufigkeit an relevanten Rest/Rezidivhämatomen in der vorliegenden Studie zieht sich zwischen beiden Gruppen unter Phenprocoumon-Einnahme noch deutlich weiter. Die Zahl der relevanten Rest/Rezidivhämatome ohne Eröffnung der vNM steigt noch höher als im Gesamtkollektiv (von 43,4 % auf 63,4 %). Die Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen bei Patienten, die präoperativ Phenprocoumon

eingegenommen hatten in der Gruppe A betrug 20,5%; bei allen Patienten der Gruppe A 24,4%. Somit hat die präoperative Einnahme von Phenprocoumon in der Gruppe A keinen nachweisbaren ungünstigen Einfluss auf die Rate der relevanten Rest/Rezidivhämatome.

Insgesamt blieb der s.s. Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen trotz der Vorbehandlung mit Phenprocoumon und ASS im Hinblick auf die relevanten Rest/Rezidivhämatome fortbestehen.

4.4 Schlussfolgerung

Es zeigt sich bei den 396 Patienten der vorliegenden Studie mit cSDH, dass die intraoperative Eröffnung der vNM über eine erweiterte Bohrlochtrepantation mit Einlage einer subduralen Drainage die Häufigkeit an relevanten Rest/Rezidivhämatomen und Reoperationen deutlich senkt. Die statistische Auswertung ergibt einen entsprechenden signifikanten Wert. Die präoperative Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen hat keinen signifikanten Einfluss auf das erzielte Ergebnis.

5. Zusammenfassung:

Das cSDH als häufiges neurochirurgisches Krankheitsbild wird vielfach und weltweit intensiv untersucht. Insbesondere die Therapieoption und die Strategie zur Rezidivminimierung spielen dabei eine übergeordnete Rolle. Die konservative Behandlung ist aufgrund der meist progredienten klinischen Einbußen nur begrenzt einsetzbar. Meistens erfolgt die Behandlung der cSDH operativ. Die beste evidenzbasierte Therapie ist die Bohrlochtrepanation, Ausspülung des Hämatoms und die Einlage einer subduralen Drainage.

In dieser Studie wurden in 6 Jahren 405 Patienten mit einem erstdiagnostizierten cSDH operativ behandelt. 9 Patienten verstarben im stationären Aufenthalt. Ziel der Studie war zu klären, ob die intraoperative Eröffnung der vNM des cSDH über eine Bohrlochtrepanation und die Einlage einer subduralen Drainage im geschlossenen System die Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen und die Reoperationsrate senkt. Als Nebenziel wurde untersucht, ob die präoperative Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien Einfluss auf das erzielten Ergebnisse hat.

Als Mittel zur postoperativen Verlaufsbeurteilung dienten cCT-Aufnahmen drei bis sieben Tage postoperativ und drei bis sechs Wochen postoperativ. In der Studie wurde ein postoperatives subdurales Resthämatom des cSDH mit einer maximalen axialen Breite von mindestens 10 mm als relevantes Rest/Rezidivhämatom bezeichnet. Bei der Auswertung der Daten wurde eine durchschnittliche Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen von 43,43 % gemessen. Die Patienten der Gruppe A (vNM intraoperativ eröffnet) wiesen eine Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen des cSDH von 24,40%. Bei den Patienten der Gruppe B (vNM nicht eröffnet) lag diese bei 57,45 %.

Die Reoperationsrate bei Patienten mit relevanten Rest/Rezidivhämatomen wurde ausgewertet. In Gruppe A betrug die Reoperationsrate 10,71% (N=18). Bei der Gruppe B lag sie bei 30,26 % (N=69).

Insgesamt erhielten 45,95 % der Patienten (N=182) präoperativ eine Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation. 40,62 % der ASS-behandelten Patienten und 46,51 % der Phenprocoumon-behandelten Patienten entwickelten relevante Rest/Rezidivhämatome. Innerhalb Gruppe A lag die Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen bei den präoperativ mit ASS-behandelten Patienten bei 26,08 %. Bei der Gruppe B lag die Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen bei 54 %.

Die Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen nach Phenprocoumon-Therapie lag bei 46,51 % (Gruppe A: 20,58 % versus Gruppe B: 63,46 %).

Schlussendlich konnte die Einnahme von ASS und Phenprocoumon den großen Ergebnisvorteil der Gruppe A gegenüber Gruppe B nicht relevant beeinflussen. Es konnten in allen Auswertungen s.s. Unterschiede zwischen beiden Gruppen zugunsten der Gruppe A erhoben werden. Dies bezieht sich sowohl auf die Rate an relevanten Rest/Rezidivhämatomen als auch auf die Reoperationsrate bei relevanten Rest/Rezidivhämatomen.

Die Studie hat abschließend ihre Haupt- und Nebenziele erreicht und es konnte nachgewiesen werden, dass die intraoperative Eröffnung der vNM über eine Bohrlochtrepanation und die Einlage einer subduralen Drainage die Häufigkeit der relevanten Rest/Rezidivhämatome und Reoperation der cSDH signifikant senken.

6. Literaturverzeichnis:

1. Agawa Y, Mineharu Y, Tani S, Adachi H, Imamura H, Sakai N (2016) Bilateral chronic subdural hematoma is associated with rapid progression and poor clinical outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 56(4): 198-203.
2. Aguiar de GB, Veiga JC, Almeida Silva de JM, Conti ML (2016) Spontaneous acute subdural hematoma: A rare presentation of dural intracranial fistula. *J Clin Neurosci* Mar;25: 159-160.
3. Alvarez-Sabin J, Calvo G, Morros R (1997) [Secondary prevention of ischemic strokes: effect of dosage of aspirin] *Rev Neurol* Apr;25(140): 541-544.
4. Asghar M, Adhiyaman V, Greenway MW, Bhowmick BK, Bates A (2002) Chronic subdural haematoma in the elderly—a North Wales experience. *J R Soc Med* Jun;95(6): 290-292.
5. Baechli H, Nordmann A, Bucher HC, Gratzl O (2004) Demographics and prevalent risk factors of chronic subdural haematoma: results of a large single-center cohort study. *Neurosurg Rev* Oct;27(4): 263-266.
6. Balser D, Farroq S, Mehmood T, Reyes M, BA 2, Samadani U (2015) Actual and projected incidence rates for chronic subdural hematomas in United States Veterans Administration and civilian populations. *J Neurosurg* November; 123(5): 1209-1215.
7. Bokka S, Trivedi A (2016) Histopathological study of the outer membrane of the dura mater in chronic subdural hematoma: Ist clinical and radiological correlation. *asian Journal of Neurosurgery*;11(1): 34-38.
8. Callovini GM, Bolognini A, Callovini G, Gammone V (2014) Primary enlarged craniotomy in organized chronic subdural hematomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*; 54(5): 349-356.
9. Cameron MM (1978) Chronic subdural haematoma: a review of 114 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep;41(9): 834-839.
10. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO (2000) Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* Oct;14(5): 458-461.
11. Chen JC, Levy ML (2000) Causes, epidemiology, and risk factors of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Clin N Am* Jul;11(3): 399-406.
12. Cousseau DH, Echevarria Martin G, Gaspari M, Gonorazky SE. Chronic and subacute subdural haematoma (2001). An epidemiological study in a captive population . *Rev Neurol* May 1-15;32(9): 821-924.

13. Ducruet Andrew F, Grobelny B T, Zacharia B E, Hickman Z L, De Rosa P L, Anderson K, Sussman E, Carpenter A, Connolly Jr E S (2012) The surgical management of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev*;35: 155-169.
14. El-Kadi H, Miele VJ, Kaufmann HH (2000) Prognosis of chronic subdural hematomas. *Neurosurg Clin N Am Jul*;11(3): 553-567.
15. Erol FS, Topsakal C, Faik Ozveren M, Kaplan M, Tiftikci MT (2005) Irrigation vs. closed drainage in the treatment of chronic subdural hematoma. *J Clin Neurosci Apr*;12(3): 261-263.
16. Forster MT, Mathe AK, Senft C, Scharrer I, Seifert V, Gerlach R (2010) The Influence of preoperative anticoagulation on outcome and quality of life after surgical treatment of chronic subdural hematoma. *J Clin Neurosci* 17(8): 975-979.
17. Garber S, McCaffrey J, Quigley EP, MacDonald JD (2016) Bedside Treatment of chronic subdural hematoma: Using radiographic characteristics to revisit the twist Drill. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 77(3): 233-238.
18. Götz L, Bodechtel U, Siepmann T (2014) (Statin and ASS primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease) *Dtsch Med Wochenschr Feb*; 139(6): 283-286.
19. Gonugunta V, Buxton N (2001) Warfarin and chronic subdural haematomas. *Br J Neurosurg* 15(6): 514-517.
20. Haines DE, Harkey HL, al-Mefty O (1993) The "subdural" space: a new look on outdated concept. *Neurosurgery* 32(1): 111-120.
21. Hsieh CT, Su IC, Hsu SK, Huang CT, Lian FJ, Chang CJ (2016) Chronic subdural hematoma: Differences between unilateral and bilateral occurrence. *J Clin Neurosci Dec*;34: 252-258.
22. Havenbergh van T, Calenbergh van F, Goffin J, Plets C (1996) Outcome of chronic subdural haematoma: analysis of prognostic factors. *Br J Neurosurg Feb*;10(1): 35-39.
23. Hrabovsky D, J JC, Feitova V, Zvarova M, Riha I, Novak Z (2014) Antiaggregation and antikoagulation therapie in patients operated on for chronic subdural haematoma as related to pre-surgical status and surgical outcome. *Rozhl Chir Nov*;93(11): 536-544.
24. Iliescu IA (2015) Current diagnosis and treatment of chronic subdural haematomas. *J Med Life* 8(3): 278-284.

25. Ishibashi A, Yokokura Y, Adachi H (2011) A comparative study of treatments for chronic subdural hematoma: burr hole drainage versus burr hole drainage with irrigation. *Kurume Med J.* 58(1): 35-39.
26. Ito H, Yamamoto S, Komai T, Mizukoshi H (1976) Role of local hyperfibrinolysis in the etiology of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg* 45: 26-31.
27. Ivamoto HS, Lemos HP, Atallah AN (2016) Surgical Treatments for chronic subdural Hematomas. *World Neurosurg* vol.86: 399-418.
28. Jackson EA, Sivasubramian R, Spencer FA, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Goldberg RJ (2002) Changes over time in the use of aspirin in patients hospitalized with acute myocardial infarction (1975 to 1997): a population-based perspective. *Am Heart J* Aug;144(2): 259-268.
29. Javadi A, Amirjamshidi A, Aran S, Hosseini SH (2011) A randomized controlled trial comparing the outcome of burr-hoe-irrigation with and without drainage in the treatment of chronic subdural hematoma: a preliminary report *World Neurosurg* May-Jun;75(5-6): 731-736.
30. Javadi SA, Naderi F, Javadi AM (2016) The optimal surgical approach for treatment of chronic subdural hematoma: Questionnaire Assessment of Practice in Iran and Review of Literature. *Acta Med Iran* 53(10): 617-621.
31. Kalff R, Braun W (1984) Chronic subdural hematoma—operative treatment in 77 patients with burr trepanation. *Zentralbl Neurochir* 45(3): 210-218.
32. Kayaci S, Kanat A, Koksall V, Ozdemir B (2014) Effect of Inner Membrane Tearing in the Treatment of Adult Chronic Subdural Hematoma: A Comparative Study. *Neurol Med Chir(Tokyo)* May;54(5): 363-373.
33. Kim Gi Hun, Kim B-T, Im S-B, Hwang Sun-Chul, Jeong JH, Shin D-S (2014) Comparison of the Indication and Treatment Results of Burr-Hole Drainage at the Maximal Thickness Area versus Twist-Drill Craniostomy at the pre-Coronal Point for the Evakuation of symptomatic Chronic Subdural Hematomas. *J Korean Neurosurg Soc* Sep;56(3): 243-247.
34. Kim J, Moon J, Kim T, Ahn S, Hwang G, Bang J, Kwon OK, Oh CW (2015) Risk Factor Analysis for the Recurrence of Chronic Subdural Hematoma: A Review of 368 Consecutive Surgical Cases. *Korean J Neurotrauma* Oct;11(2): 63-69.
35. Korinek AM, Fulla-Oller L, Boch AL, Golmard JL, Hadji B, Puybasset L. (2011) Morbidity of ventricular Cerebrospinal Fluid Surgery in Adults: An 8-Year Study. *Neurosurgery* Jul;59(1): 126-133.
36. Lee JY, Ebel H, Ernestus RI, Klug N (2004) Various surgical treatments of chronic subdural hematoma and outcome in 172 patients: is a membranectomy necessary? *Surg Neurol* Jun;61(6): 523-527.

37. Lee Kyeong-Seok (2016) Chronic Subdural Hematoma in the Aged, Trauma or Degeneration? *J Korean Neurosurg Soc* Jan;59(1): 1-5.
38. Limm CC, Lee W, Chng SM, Sitoh YY, Hui F (2003) Diffusion-weighted MR imaging in intracranial infections. *Ann acad Med Singapore* Jul;32(4): 446-449.
39. Liu W, Bakker NA, Groen RJM (2014) Chronic subdural hematoma: a systemic review and meta-analysis of surgical procedures. *J Neurosurg* 121: 665-673.
40. Markwalder TM, Steinsiepe KF, Rohner M, Reichenbach W, Markwalder H (1981) The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage. *J Neurosurg* Sep;55(3): 390-396.
41. Marshman LA, Manickam A, Carter D (2015) Risk factors for chronic subdural haematoma formation do not account for the established male bias. *Clin Neurol Neurosurg* Apr;131: 1-4.
42. Nagahori T, Nishijima M, Takaku A (1993) Histological study of the outer membrane of chronic subdural hematoma: possible mechanism for expansion of hematoma cavity. *No Shinkei Geka* Aug;21(8): 697-701.
43. Neto F J, Araujo JL, Ferraz VR, Haddad L, Veiga JC (2015) Chronic subdural hematoma: epidemiological and prognostic analysis of 176 cases. *Rev Col Bras Cir* 42(5): 283-287.
44. Ogawa K, Oishi M, Mizutani T, Maejima S, Mori T (2010) Dural arteriovenous fistula on the convexity presenting with pure acute subdural hematoma. *Acta Neurol Belg* Jun;110(2): 190-192.
45. Penel N, Fournier C, Roussel-Devallez M, Deberles MF, Buisset E, Cazin JL, Leclercq B (2003) Analysis of the factors influencing the internal reporting of nosocomial infections. A review of 108 notifications. *Presse Med* Nov 29;32(38): 1797-1801.
46. Piotrowski WP, Kromholz-Reindl MA (1996) Surgical outcome in chronic subdural hematoma. *Unfallchirurgie* Jun;22(3): 110-116.
47. Prud'homme M, Mathieu F, Marcotte N, Cottin S (2016) A Pilot Placebo Controlled Randomized Trial of Dexamethasone for Chronic Subdural Hematoma. *Can J Neurol Sci* Mar;43(2): 284-290.
48. Reinges MH, Hasselberg I, Rohde V, Küker W, Gilsbach JM (2000) Prospective analysis of bedside percutaneous subdural tapping for the treatment of chronic subdural haematoma in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Jul;69(1): 40-47.
49. Robinson RG (1955) The treatment of subacute and chronic subdural haematoma. *B Med J* Jan1;1(4904): 21-22.

50. Rust T, Kiemer N, Erasmus A (2006) Chronic subdural haematoma and anticoagulation or anti-thrombotic therapy. *J Clin Neurosci* Oct;13(8): 823-827.
51. Sajanti J, Majamaa K (2003) High concentrations of procollagen propeptides in chronic subdural haematoma and effusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Apr;74(4): 522-524.
52. Santarius T, Kirkpatrick PJ, Ganesan D, Chia HL, Jalloh I, Smielewski P, Richards HK, Marcus H, Parker RA, Price SJ, Kirollos RW, Pickard JD, Hutchinson PJ. *Lancet* (2009) Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial. *Sep*26;374(9695): 1067-1073.
53. Santarius T, Qureshi HU, Sivakumaran R, Kirkpatrick PJ, Kirollos RW, Hutchinson PJ (2010) The role of external drains and peritoneal conduits in the treatment of recurrent chronic subdural hematoma. *World Neurosurg* Jun;73(6): 747-750.
54. Sato M, Iwatsuki K, Akiyama C, Masana Y, Yoshimine T, Hayakawa T (1999) Use of Ommaya CSF reservoir for refractory chronic subdural hematoma. *No Shinkei Geka* Apr;27(4): 323-328.
55. Schachenmayr W, Friede RL (1978) The Origin of Subdural Neomembranes. *Am J Pathol* 92: 53-68.
56. Schwarz F, Loos F, Dünisch P, Sakr Y, Safatli DA, Kalff R, Ewald C (2015) Risk factors for reoperation after initial burr hole trephination in chronic subdural hematomas. *Clin Neurol Neurosurg*. Nov;138: 66-71.
57. Shim YS, Park CO, Hyun DK, Park HC, Yoon SH (2007) What are the causative Factors for a Slow, Progressive Enlargement of a Chronic Subdural Hematoma?. *Yonsei Medical Journal*. *Yonsei Med J* Vol. 48, No 2: 210-217.
58. Stanisic M, Lund-Johansen M, Mahesparan R (2005) Treatment of chronic subdural hematoma by burr-hole craniostomy in adults: influence of some factors on postoperative recurrence. *Acta Neurochir (Wien)* Dec;147(12):1249-56.
59. Tang J, Ai J, Macdonald RL (2011) Developing a model of chronic subdural hematoma. *Acta Neurochir Suppl* 111: 25-29.
60. Tao Z, Lin Y, Hu M, Ding S, Li J, Qiu Y (2016) Mechanism of subdural effusion evolves into chronic subdural hematoma: IL-8 inducing neutrophil oxidative burst *Med Hypotheses* Jan;86: 43-46.
61. Torihashi K, Sadamasa N, Yoshida K, Narumi O, Chin M, Yamagata S (2008) Independent Predictors for recurrence of chronic subdural hematoma: A review of 343 consecutive surgical cases. *Neurosurgery* Dec;63(6): 1125-1129 .

62. Tsutsumi K, Maeda K, Lijima A, Usui M, Okada Y, Kirino T (1997) The relationship of preoperative magnetic resonance imaging findings and closed system drainage in the recurrence of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg Dec*;87(6): 870-875.
63. Unterhofer C, Freyschlag CF, Thome C, Ortler M (2016) Opening the Internal Hematoma Membrane Does not Alter the Recurrence Rate of Chronic Subdural Hematomas: A Prospective Randomized Trial. *World Neurosurg Aug*;92: 31-36.
64. Voelker JL (2000) Nonoperative treatment of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Clin N Am Jul*;11(3): 507-513.
65. Wakai S, Hashimoto K, Watanabe N, Inoh S, Ochiai C, Nagai M (1990) Efficacy of closed-system drainage in treating chronic subdural hematoma: a prospective comparative study. *Neurosurgery May*;26(5): 77-73.
66. Wada M, Yamakami I, Higuchi Y, Tanaka M, Suda S, Ono J, Saeki N (2014) Influence of antiplatelet therapie on postoperative recurrence of chronic subdural hematoma: a multicenter retrospective study in 719 patients. *Clin Neurol Neurosurg May*;120: 49-54.
67. Weingarten K, Zimmermann RD, Becker RD, Heier LA, Heimes AB, Deck MD (1989) Subdural and epidural empyemas: MR imaging. *AJR Am J Roentgenol Mar*;152(3): 615-621.
68. Xu FF, Chen JH, Leung GK, Hao SY, Xu L, Hou ZG, Mao X, Shi GZ, Li JS, Liu BY (2014) Quantitative computer tomographie analysis of post-operative subdural fluid volume predicts recurrence of chronic subdural haematoma. *Brain Inj* 28(8): 1121-1126.
69. Yeopn JY, Kong DS, Hong SC (2012) safeta of early warfarin resumption following burr hole drainage for warfarin-assosiated subacute or chronic sundural hemorrhage. *J Neurotrauma May 1*;29(7): 1334-1341.
70. Zakaria AM, Adnan JS, Haspani MS, Naing NN, Abdullah JM (2008) Outcome of 2 different types of operative techniques practiced for chronic subdural hematoma in Malaysia: an analysis. *Surg Neurol Jun*;69(6): 608-616.

7. Anhänge

Anhang I:

Evangelisches Krankenhaus Bielefeld gGmbH

Akademisches Lehrkrankenhaus der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Klinik für Neurochirurgie in Bethel

Chefärztin Prof. Dr. med. T. Pietilä

Kantensiek II, 33617 Bielefeld

Einfluss der intraoperativen Eröffnung der viszeralen Neomembran auf die Rezidivrate bei der operativen Behandlung von chronischen Subduralhämatomen

Datenerhebungsbogen

Fallnummer	<input type="text"/>	
Operationsjah	2009 - 2010 - 2011 - 2012 - 2013 - 2014	
Geschlecht	m	w
Päop. Bild	CT	MRT
postop. Bild	CT	MRT
cSDH rechts	ja	nein
vNM eröffnet	ja	nein
relevantes Rest/Rezidivhämatom rechts	ja	nein
Reoperation rechts	ja	nein
cSDH links	ja	nein
vNM eröffnet	ja	nein
relevantes Rest/Rezidivhämatom links	ja	nein
Reoperation links	ja	nein
Trauma	ja	nein
ASS	ja	nein
Phenprocoumon	ja	nein
Exitus	ja	nein

Anhang II:

Der Markwalder Score zur Einstufung des neurologischen Status bei Patienten mit cSDH

Markwalder Stadium	Neurologischer Status
1	neurologisch unauffällig
2	wach und orientiert, Kopfschmerz
3	somnolent, desorientiert, latentes neurologisches Defizit wie Hemiparese
4	soporös, reagiert auf Schmerzreiz , manifestes neurologisches Defizit
5	komatös, fehlende Reaktion auf Schmerzreiz, Dezerbationszeichen

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Einfluss der intraoperativen Eröffnung der viszeralen Neomembran auf die Rezidivrate bei der operativen Behandlung von chronischen Subduralhämatomen.

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie des Klinikum Bethel unter Betreuung von Frau Professor Dr. med. Terttu Aulikki Pietilä durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich und in Zusammenarbeit mit Frau Professor Dr. Terttu A. Pietilä (Chefärztin der Klinik)

Sämtliche Recherchen, Dokumentationen, und Datenerhebungen erfolgten durch mich. Sämtliche Zeichnungen erfolgten durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard Karls Universität zu Tübingen (Frau Aline Naumann) durch mich, mit Unterstützung von Herrn Dr. med. Haktan Altinova (Facharzt für Neurochirurgie, Klinikum Bethel).

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 26.11.2018

Salem Alnaouq

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den nachstehenden Personen bedanken, ohne deren Mithilfe die Fertigstellung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt Frau Professor Dr. med. Terttu A. Pietilä, meiner Betreuerin, für die freundliche und ideenreiche Unterstützung, die mir einen kritischen und fundierten Umgang mit der wissenschaftlichen Thematik verschafft hat.

Ich danke dem neurochirurgischen Archivpersonal des Klinikum Bethel (Bielefeld) für die Bereitstellung notwendiger Dokumente und Quellen.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Haktan Altinova, ohne dessen Geduld und bereicherndes Wissen ein solcher Arbeitsumfang in der Form niemals hätte gelingen können. Seine kritische Betrachtung und differenzierte Anmerkungen, haben mir Kraft und Entschlossenheit zur Vollendung meiner Dissertation gegeben. Für seinen persönlichen Einsatz gebührt ihm mein voller Dank.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau, Linda, für ihr Verständnis und ihre unglaubliche volle Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation.