

Aus der Fachrichtung 4.13 - Radiologie
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Fachbereich 4 (Klinische Medizin)
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. W. Reith

**Einflüsse auf die Rekanalisationsrate nach Coiling
intracranieller Aneurysmen**
**Eine retrospektive Analyse unter besonderer Betrachtung
rupturierter Aneurysmen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2009

vorgelegt von: Daniela Weber
geb. am: 22.11.1971 in Dahn

*Für meinen Mann Andreas
und
meinen Sohn Dennis*

1. ABSTRAKT	4
2. ABSTRACT	6
3. ZUSAMMENFASSUNG	7
4. SUMMARY	19
5. EINLEITUNG	27
6. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	28
7. GRUNDLAGEN	30
7.1. Intracranielle Aneurysmen	30
7.1.1. Definition	30
7.1.2. Formen	30
7.1.3. Wandaufbau intracranieller Gefäße und Aneurysmen	32
7.1.4. Ätiologie und Pathogenese	32
7.1.5. Epidemiologie	35
7.1.6. Pathophysiologie der Aneurysmaruptur	36
7.1.7. Größe und Lokalisation intracranieller Aneurysmen	36
7.1.8. Therapiemöglichkeiten	38
7.2. Subarachnoidalblutung (SAB)	41
7.2.1. Definition und Ätiologie	41
7.2.2. Epidemiologie	41
7.2.3. Klinik	42
7.2.4. Diagnostik	44
7.2.5. Primärtherapie	50
7.2.6. Prognose	52
8. PATIENTEN UND METHODE	53
8.1. Bildgebung und Therapieentscheidung	54
8.2. Technik der endovaskulären Therapie und Embolisations-materialien	54
8.3. Beurteilung der Okklusionsrate	59
8.4. Einteilung der Lokalisation	61
8.5. Klinisches Outcome	61
8.6. Statistische Analyse	62
9. ERGEBNISSE	63
9.1. Teil A - Einflussgrößen auf die Ruptur eines Aneurysmas	64
9.2. Teil B - Patientenkollektiv	66
9.2.1. Alter und Geschlecht	66
9.2.2. Aneurysmavolumen	67
9.2.3. Lokalisation	68
9.2.4. Initialer klinischer Zustand der Patienten	69
9.2.5. Coildesign	75
9.2.6. Initiale Packungsdichte	76
9.3. Teil C - Verschlussverhalten endovaskulär behandelter Aneurysmen	78
9.3.1. Feststehende Einflussgrößen	80
9.3.2. Zu regulierende Einflussgrößen	88
9.3.3. Korrelation verschiedener Variablen	92
9.3.4. Verschlussverhalten initial inkomplett okkludierter Aneurysmen, Recoiling und Stenting	98
9.3.5. Patienten mit erfolgtem „follow-up“ vs Patienten ohne „follow-up“	99
9.4. ZusammenSchau der ausgewerteten Ergebnisse	100
10. FALLVORSTELLUNGEN	102
11. DISKUSSION	104
11.1. Fragestellungen der Arbeit	119
12. LITERATURVERZEICHNIS	121
13. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	125
14. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	127
15. DIAGRAMMVERZEICHNIS	128
16. TABELLENVERZEICHNIS	129
17. ANHANG	130
18. DANKSAGUNG	131
19. CURRICULUM VITAE	132

1. ABSTRAKT

Zielsetzung

Einer der Hauptnachteile nach endovaskulärer Intervention ist die Rekanalisation intracranieller Aneurysmen. Ziel dieser Studie war es, Faktoren zu bestimmen, welche einen Einfluss auf die primäre Okklusions- und Rekanalisationsrate zeigen können. Aufgrund der Möglichkeit, dass rupturierte Aneurysmen im Vergleich zu nicht-rupturierten unterschiedliche Charakteristika aufweisen, sollte weiterhin geprüft werden, ob diese Einflussfaktoren innerhalb der beiden Subpopulationen abweichende Auswirkungen hinsichtlich der Rekanalisationsrate zeigen.

Material und Methode

Im Zeitraum von Februar 2000 bis Dezember 2006 wurden retrospektiv 361 intracranielle Aneurysmen bei 345 Patienten nach endovaskulärer Therapie betrachtet. Die initiale Okklusions- als auch die Rekanalisationsrate wurde optisch anhand von Angiographiebildern, teilweise bis zu 6 Jahre nach Intervention, beurteilt. Ein Aneurysma galt als komplett okkludiert, wenn es sich nach Intervention zu 95-100% verschlossen zeigte. Lag die Verschlussrate unter 95% wurde dies als inkomplette Okklusion gewertet. Als mögliche Einflussfaktoren auf die Rekanalisation wurden Aneurysmagröße und -lokalisierung, Alter, Geschlecht und klinischer Zustand des Patienten (vor und nach Behandlung), sowie verwendetes Coildesign und initial erzielte Packungsdichte miteinbezogen.

Ergebnisse

Unter den 361 intracraniellen Aneurysmen fanden sich 210 rupturierte und 151 nicht-rupturierte pathologische Gefäßaussackungen. Eine erste Kontrollangiographie, nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6,1 Monaten, konnte bei insgesamt 182 (50,4%) aller endovaskulär therapierten Aneurysmen durchgeführt werden. Dabei zeigten sich 73,6% (106) der initial 144 vollständig okkludierten Aneurysmen weiterhin komplett verschlossen, bei den übrigen war eine Wiedereröffnung am Aneurysmahals zu verzeichnen. Hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Rekanalisation stellte die statistische Auswertung als signifikant heraus, dass Aneurysmen bei jungen Patienten häufiger rekanalisiert als bei älteren ($p=0,009$). Bei großen Aneurysmen kam es vergleichsweise häufiger zur Rekanalisation als bei kleineren Gefäßaussackungen ($p=0,006$). Dabei zeigte sich, je höher das initial erreichte Packvolumen, desto seltener kam es zu einer Wiedereröffnung ($p=0,035$), wobei sich eine vermehrte Packungsdichte tendenziell eher mit zweidimensionalen als mit komplexen Coils erzielen ließ ($p=0,055$).

Die von uns aufgestellte Vermutung, dass rupturierte Aneurysmen andere Verhaltensweisen als nicht-rupturierte aufweisen könnten, zeigte bei folgenden Variablen statistische Signifikanz: Symptomatische Aneurysmen bei jungen Patienten rekanalisiert häufiger ($p=0,016$), während in der Gruppe der asymptomatischen Gefäßaussackungen dem Alter keine Bedeutung zukam. Rupturierte Aneurysmen rekanalisiert insgesamt seltener als nicht-rupturierte, waren aber auch

durchschnittlich höher gepackt. Ein niedriger Hunt & Hess Grad zeigte sich prädiktiv für ein besseres klinisches Outcome ($p=1,0 \times 10^{-6}$). Bei asymptomatischen Gefäßaussackungen spielte die Aneurysmagröße hinsichtlich der Rekanalisationsgefahr eine signifikante Rolle ($p=0,016$). Ebenso zeigte sich in dieser Gruppe die Coilform signifikant ausschlaggebend für eine Rekanalisation ($p=0,036$). Aneurysmen, welche mit 3D-Coils versorgt wurden rekanalisierten häufiger. Bei symptomatischen Aneurysmen erwies sich dieser Zusammenhang nicht.

Schlussfolgerung

Von den untersuchten Variablen zeigten die Größe des Aneurysmas, sowie die initial erreichte Packungsdichte den größten Einfluss auf einen stabilen Verschluss nach endovaskulärer Therapie. Dabei galt, je kleiner das Aneurysma und je höher die erreichte Packdichte, desto seltener kam es im weiteren Verlauf zu einer Rekanalisation. Vor allem bei jungen Patienten war eine hohe Packungsdichte entscheidend für einen langfristigen Verschluss. Durch Verwendung zweidimensionaler Coils konnte ein höheres Packvolumen erreicht werden als mittels komplexer Spiralen.

Aber alleine die getrennte Betrachtung rupturierter und nicht-rupturierter Aneurysmen zeigte eindrücklich, dass die beiden Subpopulationen hinsichtlich der Rekanalisation von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werden. So erwiesen sich bei symptomatischen Aneurysmen das Alter des Patienten und die initial erreichte Packungsdichte als ausschlaggebende Faktoren, während bei inzidentellen Gefäßaussackungen Aneurysmagröße und Coilform entscheidend für eine dauerhafte Okklusion waren. Es bedarf weiterer Studien in dieser Richtung und die differente Charakteristik der beiden Subpopulationen sollte künftig bei der Therapie intracranieller Aneurysmen bedacht und berücksichtigt werden.

2. ABSTRACT

Objective

One of the main disadvantages after endovascular treatment of intracranial aneurysms is the recanalization. We hypothesize that ruptured aneurysms show different characteristics compared to non-ruptured aneurysms. The aim of this study was to analyze which factors determine primary occlusion and recanalization rate, in ruptured and unruptured aneurysms.

Methods

From February 2000 to December 2006 a retrospective analysis was performed on 361 aneurysms treated endovascularly at our institution. Initial occlusion as well as recanalization rate was determined using digital subtraction angiography. The occlusion was defined as complete when 95-100% of the aneurysm was obliterated. Follow-up angiographies over up to 6 years evaluated recanalization rate and the need for retreatment.

Results

210 ruptured and 151 non-ruptured intracranial aneurysms were endovascularly treated with platin spiral coils. 16.5% of the patients with ruptured and 0.7% of the patients with non-ruptured aneurysms died. The first follow-up angiography was performed on 182 aneurysms (50.4%), 98 ruptured, 84 non-ruptured. 106 (73.6%) of the 144 initially 100% occluded aneurysms remained stable, whereas 38 (26.4%) showed recanalization of the aneurysm neck. An univariate varinanz analysis revealed a significance for the following factors: younger patients recanalized significantly more frequently ($p=0.009$), big size of aneurysm ($p=0.006$) and a low packing density ($p=0.035$) caused a higher recanalization rate. Using 2D-coils we could achieve a higher packing density and there was a trend ($p=0.055$) that aneurysms treated with 3D-coils recanalized more frequently. The use of coils with modified surface and the localization of the aneurysm indicated no significant influence. In ruptured aneurysms younger patients recanalized more frequently ($p=0.016$). Higher packing density led to less recanalization ($p=0.015$). In unruptured aneurysms age did not influence recanalization but bigger aneurysm volume was a predictor for recanalization ($p= 0.016$). When 3D-coils were used aneurysms recanalized more frequently ($p= 0.036$).

Conclusions

We speculate that ruptured and unruptured aneurysms are different entities thus showing different growth characteristics. When comparing the influence of determining factors of recanalization in intracranial aneurysms we should differentiate between ruptured and non-ruptured aneurysms.

3. ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung

Der Subarachnoidalblutung, einem Krankheitsbild mit einer bis heute noch bestehenden hohen Morbidität und Mortalität, liegt in der Mehrzahl der Fälle die Blutung aus einem Aneurysma der basalen Hirnarterien zugrunde. Die Ruptur eines intracraniellen Aneurysmas bedarf einer schnellen Diagnosestellung und einer effizienten und dauerhaften Intervention, denn die Letalität nach einer Erstblutung (oder einer Rezidivblutung) ist hoch. Neben der Option des chirurgischen Clippens besteht seit Anfang der 90er Jahre die Möglichkeit der neuroradiologischen Intervention, des sogenannten Coilings. Diese Behandlung hat sich mittlerweile etabliert und zeigt gute Ergebnisse eines initialen Verschlusses. Ein Nachteil ist jedoch die scheinbar höhere Rekanalisationsrate, verbunden mit einer möglichen höheren Rupturrate. Um einer Rekanalisation effizient entgegenwirken zu können ist es wichtig, Risikofaktoren ausfindig zu machen. Angesichts der relativ jungen Therapiemöglichkeit gibt es bis dato nur wenige Studien, die das Langzeitverhalten endovaskulär therapierter Aneurysmen untersuchten. Ziel unserer Studie war es daher, Aussagen über das Langzeitverhalten gecoilter intracranieller Aneurysmata zu gewinnen. Dazu sollte der Einfluss verschiedener Faktoren, wie Alter, Geschlecht und klinischer Zustand des Patienten vor und nach Behandlung, Größe und Lokalisation der Gefäßaussackung, verwendetes Embolisationsmaterial und initiale Packungsdichte, sowohl auf die primäre Okklusionsrate, als auch auf die Langzeitstabilität nach endovaskulärer Therapie untersucht werden. Im Speziellen erfolgte eine getrennte Betrachtung rupturierter und nicht-rupturierter pathologischer Gefäßaussackungen, da wir unterschiedliche Charakteristika vermuteten.

Patienten und Methode

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Datenerfassung. Verwendet wurden die Angaben von 345 Patienten mit 361 Aneurysmata der basalen Hirnarterien, welche im Zeitraum Februar 2000 bis Dezember 2006 in der Neuroradiologie der Universitätsklinik Homburg einer endovaskulären Therapie zugeführt wurden. Anhand vorherrschender Literatur wurden im Vorfeld Kriterien ausgewählt, welche sich als prägnant für oben genannte Fragestellung erwiesen, wie vor allem Alter und Geschlecht der Patienten, Lokalisation und Morphologie der Aneurysmata, Vorliegen einer Subarachnoidalblutung, Klassifikation nach Hunt & Hess, verwendetes Coildesign, Verschlussrate initial sowie bei Nachkontrollen und Outcome nach Therapie (eingestuft anhand Barthel-Index). 151 der insgesamt erfolgreich behandelten 361 Aneurysmen waren inzidentell, 210 rupturierte Aneurysmen wurden therapiert. In die Studie eingeschlossen wurden Aneurysmen jeglicher Größe. Diese wurde anhand von digitalen

Subtraktionsangiographie-Sequenzen bestimmt und anschließend das Volumen für sphärische und ellipsoide Gefäßaussackungen berechnet. Die exakte Packungsdichte wurde rechnerisch aus Aneurysma- und Coilvolumen ermittelt, wobei unterschiedliche Durchmesser verschiedener Coilarten berücksichtigt wurden (vgl. Kapitel 8.3). Die Wahl der Therapieoption erfolgte im Falle einer positiven Bildgebung mittels biplanarer Rotationsangiographie in einem multidisziplinären Team individuell für den einzelnen Patienten. Zum Verschluss eines angiographisch gesicherten Aneurysmas wurden im Zeitraum der Datenerhebung Coils der Firmen *Micrus*, *Boston*, *ev3* und *Dendron* eingesetzt. Die Embolisation des Aneurysmas wurde in Intubationsnarkose durchgeführt. Die anschließende Beurteilung der Okklusionsrate erfolgte durch zwei erfahrene Neuroradiologen optisch, mittels digitaler Subtraktionsangiographie. Ein 95-100%iger Verschluss wurde als komplett, alle sonstigen Befunde als inkomplett gewertet. Eine Antikoagulation mittels Aspirin 100 bestand anschließend für einen Zeitraum von sechs Monaten. Nachsorgen wurden mit Hilfe von Kontrollangiographien durchgeführt. Eine Rekanalisation wurde diagnostiziert, wenn eine Zunahme der Füllung mit Kontrastmittel im Vergleich zur Aufnahme nach Intervention bestand. Die Einteilung der Okklusion erfolgte wie bei initialer Befundung. Zudem gab es auch die Möglichkeit eines spontanen Verschlusses, wenn im Vergleich zu den Voraufnahmen weniger Kontrastmittelfüllung sichtbar war. Die Bewertung des klinischen Zustandes der therapierten Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der Entlassung anhand des Barthel-Index.

Ergebnisse

Bei der vorliegenden Arbeit wurde sowohl eine Betrachtung des gesamten Kollektives (n=361), als auch eine getrennte Darstellung symptomatischer (n=210) und asymptomatischer (n=151) Aneurysmen vorgenommen.

Das durchschnittliche Alter unseres Patientengutes lag zum Zeitpunkt der Intervention bei 52,8 Jahren, wobei die weiblichen Patienten deutlich überrepräsentiert waren (70,4%). Bei den symptomatischen Aneurysmen lag das Durchschnittsalter mit 53,4 Jahren höher (inzidentelle 52,0 Jahre), der Frauenanteil mit 66,2% aber niedriger als bei den asymptomatischen (76,4%).

Die kleinste pathologische Gefäßaussackung innerhalb unserer Analyse maß 2mm ($4,19\text{mm}^3$), die größte 16,51mm ($2356,19\text{mm}^3$). Die Mehrheit (52,1%) der betrachteten Aneurysmen war <5mm, keines war =24mm. Die mittlere Aneurysmagröße betrug 5,3mm. Vergleicht man rupturierte mit nicht-rupturierten Aneurysmen, so zeigten sich erstere im Mittel kleiner (5,0 zu 5,7mm).

Hinsichtlich der Lokalisation ergab sich Folgendes: 75,5% aller Aneurysmen lagen im vorderen und 24,5% im hinteren Stromgebiet. Die häufigsten Prädilektionsstellen waren die Arteria communicans anterior (30,6%), die Arteria carotis interna (24,8%), die Arteria cerebri media (16,2%) und die Arteria basilaris (12,5%). Innerhalb der beiden Subpopulationen zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung zwischen vorderem und hinterem Kreislauf, jedoch Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeiten des Vorkommens an den einzelnen Gefäßen. So waren bei den rupturierten vor allem die Arteria communicans anterior und Arteria carotis interna, bei den nicht-rupturierten Aneurysmata dagegen die Arteria carotis interna und Arteria cerebri media betroffen.

Zur Embolisation eines Aneurysmas wurden innerhalb unserer Studie 51,7% zweidimensionale (helikale) und 21,4% dreidimensionale (komplexe) Platinspiralen verwendet. Bei 12% aller Fälle kam der 360°-Coil, bei 11% „Matrix/Cerecyte®“ und bei 3,9% „Tetris/Nexus®“ zum Einsatz. Bei den symptomatischen Aneurysmen wurden 55,6% helikale und 19,4% komplexe Platincoils verwendet. Auch in der Gruppe der asymptomatischen Aneurysmen wurden mehr zweidimensionale (45,7%) als dreidimensionale Spiralen (24,5%) eingebracht. 360°-Coils wurden tendenziell mehr bei symptomatischen, die restlichen Spezialcoils eher bei asymptomatischen Gefäßausackungen eingesetzt.

Bezüglich der Packungsdichte lässt sich festhalten, dass 40,6% aller therapierten Aneurysmen dichter als 30% gepackt wurden. Rund 52% der Aneurysmen lagen im Bereich =10 bis <30% Packvolumen, lediglich 7% waren weniger als 10% gepackt. Beim Vergleich symptomatische mit asymptomatische Aneurysmen zeigte sich, dass symptomatische Gefäßausackungen tendenziell dichter gepackt waren. Die mittlere Packungsdichte lag bei 28% (asymptomatischen hatten 26,9%). Eine Differenz hinsichtlich des Packvolumens zeigte sich innerhalb der beiden Gruppen am ausgeprägtesten bei einer Packungsdichte =30%.

Bei der Fragestellung, welche Faktoren den Mechanismus der Ruptur eines Aneurysmas bedingen können kamen wir zu dem Ergebnis, dass allein die Lokalisation der pathologischen Gefäßausackung eine signifikante Einflussgröße darstellt, hierbei insbesondere das Vorkommen an der Arteria communicans anterior ($p=1,8 \times 10^{-7}$). Alle anderen betrachteten Faktoren (Alter und Geschlecht des Patienten, sowie Aneurysmagröße) blieben im Rahmen unserer Untersuchung ohne Einfluss.

Von den in der Neuroradiologie der Uniklinik Homburg endovaskulär therapierten Aneurysmen konnten initial 80% komplett okkludiert werden, während sich bei 20% eine Restperfusion zeigte. Dabei gelang bei 83,9% der symptomatischen und 72% der asymptomatischen Aneurysmen initial eine vollständige Okklusion. Die Variablen *Alter*, *Geschlecht* und *klinischer Zustand des Patienten (vor und nach Behandlung)*, *Größe* und

Lokalisation der Gefäßaussackung, verwendetes Embolisationsmaterial und initiale Packungsdichte wurden nicht nur hinsichtlich ihres Einflussverhaltens auf die primär erreichte Okklusionsrate, sondern auch auf das Verschlussverhalten *nach* endovaskulärer Therapie untersucht:

Bei den im Verlauf weiterhin komplett okkludierten Aneurysmen fanden sich anteilig mehr Männer als Frauen. Im Rahmen der statistischen Auswertung mittels univariater Varianzanalyse spielte jedoch alleine das Geschlecht keine Rolle, sondern nur das Alter. Jüngere Patienten rekanalisierten signifikant häufiger ($p=0,009$). Der Vergleich innerhalb der Subpopulationen ergab, dass das Alter interessanterweise nur innerhalb der symptomatischen Aneurysmen einen Einfluss auf die Rekanalisation zeigte ($p=0,016$).

Was den klinischen Schweregrad der Subarachnoidalblutung (eingestuft anhand des Hunt & Hess-Scores) betrifft, wiesen 58% der Patienten mit einem rupturierten Aneurysma einen Hunt & Hess-Grad 1 oder 2, 25% einen Hunt & Hess-Grad 3 und 17% einen Hunt & Hess-Grad 4 oder 5 auf. Die Bewertung des klinischen Zustandes nach Intervention erfolgte mit Hilfe der Einteilung nach Barthel. Schaut man sich die Verteilung an, so erreichten 72,6% der Patienten die höchstmögliche Punktezahl 100. 7,4% hatten 0-29, 5,7% 50-79, 3,7% 30-49 und 0,9% 80-99 Punkte. 9,7% der behandelten Patienten verstarben. Die Mehrzahl der Patienten mit einem initial „schlechten“ Hunt & Hess-Grad, wies auch ein „schlechtes“ postinterventionelles Outcome auf ($p=1,0 \times 10^{-6}$). Dennoch erreichten 13,5% der Patienten mit einem initialen Hunt & Hess-Grad 4 oder 5 einen Barthel-Index von 100. Auf der anderen Seite verstarben auch 12,2% der Patienten mit initialem Hunt & Hess-Grad 1. Die meisten Todesfälle traten in der Gruppe Hunt & Hess-Grad 5 auf. Mit zunehmendem Alter wurde ein schlechterer postinterventioneller klinischer Befund vorgefunden ($p=1,0 \times 10^{-6}$). Die Mortalitätsrate nach EVT lag insgesamt bei 9,7% (davon verstarben rund 97% in der Gruppe der rupturierten Aneurysmen).

Große Aneurysmen zeigten sich direkt nach Intervention signifikant häufiger inkomplett verschlossen als kleine Gefäßaussackungen ($p=0,008$). Große Aneurysmen rekanalisierten auch signifikant häufiger ($p=0,006$). Bei den asymptomatischen Aneurysmen zeigte sich, dass große Aneurysmen eher rekanalisierten als kleine Gefäßaussackungen ($p=0,016$). Bei den symptomatischen Aneurysmen dagegen spielte allein die Größe bezüglich der Rekanalisation keine signifikante Rolle.

Unsere Analyse ergab, dass der Grund der Rekanalisation endovaskulär therapierter Aneurysmen nicht in der Lokalisation zu suchen ist. Insbesondere Aneurysmen der Arteria cerebri media zeigten sich nicht häufiger reperfundiert, als Aneurysmen lokalisiert an anderen zerebralen Arterien. Aufgrund des unterschiedlichen Vorkommens symptomatischer und asymptomatischer Aneurysmata haben wir dieses nochmals getrennt innerhalb der beiden Gruppen untersucht. Jedoch auch hier war die Lokalisation nicht signifikant

ausschlaggebend für eine Rekanalisation. Auch eine genauere Prüfung hinsichtlich der Lokalisation, bezogen auf unterschiedliche Flussgegebenheiten bei Seitwand- und Bifurkationsaneurysmen, zeigte keinen Einfluss.

Betreffend der verwendeten Spezialcoils (oberflächenmodifizierte Coils, 360° Coils) ergab sich bezüglich der Rekanalisationsrate kein signifikanter Einfluss. Die Coilform zweidimensional versus dreidimensional dagegen spielte eine ausschlaggebende Rolle. Im Vergleich zeigten Aneurysmen therapiert mit dreidimensionalen Spiralen tendenziell eine stärkere Rekanalisation, als solche behandelt mit zweidimensionalen Coils ($p=0,055$). Bei den asymptomatischen Aneurysmen rekanalisierten die mit dreidimensionalen Spiralen therapierten Gefäßaussackungen häufiger ($p=0,036$), während sich bei den symptomatischen Aneurysmen dieser Zusammenhang nicht ergab.

Direkt nach Intervention inkomplett verschlossene Aneurysmen wiesen eine niedrigere Packungsdichte auf ($p=0,011$). Aneurysmen mit initial hoher Packungsdichte zeigten sich stabil, während solche die niedrig gepackt waren, signifikant häufiger rekanalisierten ($p=0,035$). Symptomatische Aneurysmen waren höher gepackt und rekanalisierten seltener als inzidentelle.

Betrachtet man das Aneurysmavolumen im Zusammenhang mit der Packungsdichte zum Zeitpunkt direkt nach Intervention, zeigte sich, dass bei kleineren Aneurysmen in der Regel eine höhere Packungsdichte erreicht wurde ($p<0,001$). Dicht gepackte Aneurysmen rekanalisierten signifikant weniger häufig ($p=0,035$).

Zudem ergab sich, dass Aneurysmen an unterschiedlichen Lokalisationen unterschiedlich dicht gepackt waren. Vor allem an der Arteria pericallosa, der Arteria cerebri posterior und der Arteria vertebralis wurden höhere Packungsdichten erreicht. Dies blieb aber ohne signifikanten Einfluss.

Auch die Coilform zeigte Auswirkungen auf die Packungsdichte. Mit zweidimensionalen Spiralen ließen sich signifikant höhere Packungsdichten erzielen als vergleichsweise mit dreidimensionalen ($p=0,003$). Aneurysmen, welche sich bei Kontrolle als komplett okkludiert erwiesen, waren tendenziell höher gepackt als solche mit Restbefund. Bei den asymptomatischen Aneurysmen war die Packungsdichte insgesamt niedrig, jedoch nicht signifikant von der Coilform abhängig. Bei den symptomatischen Aneurysmen dagegen war die Packungsdichte signifikant abhängig von der Coilform ($p=0,035$). Symptomatische Aneurysmen therapiert mit dreidimensionalen Spiralen wiesen eine niedrigere Packungsdichte auf, als solche therapiert mit zweidimensionalen Coils.

Von allen endovaskulär in unserer Studie behandelten Aneurysmen zeigten 20% initial eine Restperfusion. Das Alter dieser Patienten lag im Mittel bei 46,8 Jahren, das Aneurysmavolumen $354,2\text{mm}^3$ ($6,53\text{mm}$). Bei der ersten Nachuntersuchung (gemittelt 5,4

Monate nach Intervention) konnten 38 der initial inkomplett okkludierten Aneurysmen in ihrem weiteren Verlauf beurteilt werden. 13 (34,2%) zeigten sich spontan verschlossen, 25 (65,8%) wiesen weiterhin einen Restbefund auf. Nur einer der 13 jetzt komplett okkludierten Fälle kam zu einer weiteren Nachsorge, dabei zeigte sich das Aneurysma komplett verschlossen. Von den 25 Aneurysmen mit Restbefund bei Kontrolle 1, waren 8 (44,4%) bei der zweiten Nachuntersuchung (im Mittel 12,5 Monate nach EVT) komplett verschlossen, 10 (55,6%) blieben offen, die restlichen Patienten kamen nicht mehr zur Nachsorge. Bei der letzten Kontrollangiographie (nach durchschnittlich 26,8 Monaten) konnten noch 5 der 10 Aneurysmen mit Restbefund beurteilt werden, 2 davon hatten auch hier noch einen Rest, 3 waren komplett okkludiert.

Von insgesamt 38 nachkontrollierten Aneurysmen mit initial inkomplettem Verschluss (n=77) wurden 4 (5,2%) regecoilt. Bezogen auf alle betrachteten Fälle zum Zeitpunkt der Studie fanden 26 Recoils statt (7,3%), dabei konnte ausnahmslos ein komplikationsloser Verlauf verzeichnet werden.

7,6% des betrachteten Patientengutes wurde mit einem Stent (Boston Scientific Neuroform Microdelivery[®] oder Boston Scientific Wing Span[®]) versorgt, 3% primär, die restlichen in einer zweiten Sitzung.

Diskussion

Der Zeitpunkt der Ruptur eines Aneurysmas ist nicht vorherzusehen. Immer wieder werden verschiedene Faktoren diskutiert. Unsere Datenanalyse konnte nur die Lokalisation des Aneurysmas, insbesondere an der Arteria communicans anterior, als signifikanten Prädiktor für dessen Ruptur aufzeigen ($p=1,8 \times 10^{-7}$). Dies wird auch durch die ISAT-Studie unterstützt, welche zeigte, dass das Risiko einer Ruptur an der Arteria communicans anterior am höchsten ist [58]. Inzidentelle Aneurysmen kamen bei unserer Studie vor allem an der Arteria carotis interna und der Arteria cerebri media vor. Dieses deutet daraufhin, dass der Entstehungsort einer pathologischen Gefäßausackung einen wesentlichen Faktor hinsichtlich der Rupturgefahr darstellen könnte. Zu diskutieren ist auch eine höhere Überlebensrate bei rupturierten Aneurysmen der Arteria communicans anterior.

Einer der diskutierten Nachteile der endovaskulären Therapie ist die Gefahr einer Rekanalisation des Aneurysmas.

Die vorliegende Dissertation kann auf einen Beobachtungszeitraum von bis zu sechs Jahren zurückblicken. Trotzdem muss jedoch von einer gewissen Patientenselektion ausgegangen werden, da bei behandelten Aneurysmen mit initial unzureichendem Therapieergebnis, sowohl von Seiten des Zuweisers als auch des Patienten, die Dringlichkeit einer Verlaufskontrolle eher eingesehen wird. Die geringe Zahl an Patienten im Rahmen der

ersten Nachsorge verdeutlicht auch die hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate des Krankheitsbildes. Innerhalb unseres Patientengutes zeigten bei der ersten Kontrolle nach durchschnittlich 6,3 Monaten 26,4% der initial komplett verschlossenen Aneurysmen eine Rekanalisation. Innerhalb der Gruppe der rupturierten Aneurysmen waren es 24,4%. Die Annahme, dass, sofern sich bei anfänglich komplett verschlossenen Aneurysmen über die ersten 6 Monate keine Veränderung im Verschlussverhalten zeige, auch danach kaum mit weiteren Modifikationen zu rechnen sei [93] ist damit widerlegt. Somit bleibt die Frage, wie lange endovaskulär therapierte Aneurysmen nachkontrolliert werden sollten weiterhin aktuell. Dies gilt gleichfalls für chirurgische Interventionen, denn auch hier konnte ein erneutes Aneurysmawachstum noch nach Jahren beobachtet werden [19].

Eine univariate Varianzanalyse ergab bei Untersuchung des Gesamtkollektivs eine Signifikanz bezüglich des Alters. Jüngere Patienten rekanalisierten signifikant häufiger ($p=0,009$). Bei der Analyse innerhalb der Subpopulationen erwies sich interessanterweise das Alter symptomatischer Aneurysmaträger hinsichtlich einer Rekanalisation als signifikante Einflussgröße ($p=0,016$), bei den asymptomatischen dagegen nicht. Wir vermuten, dass rupturierte Aneurysmen bei jungen Patienten primär eine stärkere Wachstumstendenz zeigen und daher bereits in jungen Jahren rekanalisieren.

Innerhalb unserer Studie zeigte sich die Größe des Aneurysmas nicht nur signifikant ausschlaggebend für die initial erreichte Okklusionsrate ($p=0,008$), sondern auch für die Stabilität des Verschlusses ($p=0,006$). Verschiedene andere Studien unterstützen diese Aussage. PIOTIN et al. zum Beispiel berichteten, je größer das behandelte Aneurysma, desto eher die Neigung zur Rekanalisation [69]. SLUZWESKI und Mitarbeiter diskutierten, dass ab einer bestimmten Aneurysmagröße ($=15\text{mm}$) ein hohes Risiko für eine Verminderung der Okklusion bestünde [93]. RAYMOND et al. postulierten ein signifikant höheres Risiko für eine Reperfusion ab einem Durchmesser $>10\text{mm}$ [77]. Auch bei COGNARD et al. schließlich zeigten sich höhere Rekanalisationsraten bei großen sakkulären Aneurysmen verglichen mit kleinen Gefäßausstülpungen (22 zu 8%) [12]. Erstaunlicherweise blieb bei getrennter Betrachtung der rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen innerhalb *unserer Studie*, die Größe eines rupturierten Aneurysmas ohne Einfluss auf die Rekanalisation, war aber bei den asymptomatischen Aneurysmen der ausschlaggebende Faktor für die Langzeitstabilität ($p=0,016$). Es ist jedoch zu bemerken, dass in der Gruppe der symptomatischen Aneurysmen mehr kleinere Gefäßausstülpungen vorkamen als vergleichsweise bei den nicht-rupturierten.

Ein Grund für das erneute Aneurysmawachstum könnte sein, dass die Gefäßveränderung kein starrer Vorgang, sondern ein dynamischer Prozess ist. Dies zeigt sich auch daran, dass ein nicht geringer Teil der initial inkomplett verschlossenen Aneurysmen im weiteren Verlauf zuthrombosierte. So ließ sich bei 34,2% eine spontane Okklusion im Rahmen der ersten

Nachuntersuchung feststellen. Die dabei vergleichsweise geringere Verschlussrate rupturierter Gefäßaussackungen (23,1% zu 76,9% bei nicht-rupturierten) könnte unserer Ansicht nach in einem ausgeprägteren Wachstumsverhalten begründet liegen.

SLUZEWSKI et al. konnten einen bedeutungsvollen Zusammenhang zwischen der Aneurysmagröße und der erzielten Packungsdichte nachweisen. So war unter 6monatigem „follow-up“ keine Rekanalisation zu beobachten, sofern das Aneurysmavolumen weniger als 600mm^3 ($10,5\text{mm}$) betrug und mehr als 24% des Volumens gepackt wurden [94]. Bei KWON et al. zeigte sich bei kleinen Aneurysmen mit niedriger Packungsdichte das Okklusionsverhalten als instabil [49]. *Im Rahmen unserer Studie* beeinflusste die Aneurysmagröße die erzielte Packungsdichte signifikant. Es bestand sogar ein exponentieller Zusammenhang. Aneurysmen mit initial hoher Packungsdichte zeigten sich stabil ($p=0,011$), während solche, die niedrig gepackt waren signifikant häufiger rekanalisierten ($p=0,035$). Überschritt ein Aneurysma ein bestimmtes Volumen konnte keine optimale „Packung“ mehr erreicht werden. Bleibt zu bemerken, dass gerade bei der Beurteilung der Packungsdichte einige Studien eine Reihe methodischer Fehler aufweisen. Häufig wird die Packungsdichte mit der optisch bestimmten Okklusionsrate gleichgesetzt. *In unserer Studie* erfolgte die Bestimmung der Packungsdichte optisch anhand von Angiographien und rechnerisch mit Hilfe spezifischer Formeln, differenziert nach Aneurysmaform und verwendetem Coildesign, unter Berücksichtigung der verschiedenen Spiraldurchmesser und -längen. Nachteilig im Rahmen unserer Untersuchung zeigte sich, dass die Auswertung der Aneurysmagrößen häufig ohne Rotation erfolgte. Dennoch bestehen Messungenauigkeiten selbst unter Verwendung einer Rotationsangiographie, je nach Fensterung.

Als weiteren potentiellen Risikofaktor für eine mögliche Rekanalisation untersuchten wir den Einfluss unterschiedlicher Coilgeometrien. *Im Rahmen unserer Analyse* wurden initial 51,7% der Aneurysmen mit zweidimensionalen Coils und 21,4% durch den Einsatz dreidimensionaler Spiralen okkludiert. Überraschenderweise zeigten sich die zweidimensionalen Coils hinsichtlich einer Rekanalisation resistenter, obwohl zunächst zu erwarten war, dass aufgrund ihrer Konfiguration, die deutlich später entwickelten dreidimensionalen Coils eine höhere Verschlussrate erzielen sollten. Allerdings ist zu beachten, dass diese komplexen Spiralen vornehmlich bei großen Aneurysmen mit breitem Hals eingesetzt wurden. Die dreidimensionale Form soll dabei den Hals überbrücken und somit zusätzlich eingebrachte Coils zurückhalten. Es liegt die Vermutung nahe, dass die häufigere Rekanalisation bei Verschluss mit dreidimensionalen Spiralen in Abhängigkeit zu stehen scheint mit dem bisher verwendeten - in sich relativ steifen Material - welches auf Grund dessen nur eine geringe Füllung ermöglichte. Hier bleibt abzuwarten, ob die

dreidimensionalen Coils der neueren Generation aufgrund ihrer höheren Flexibilität bessere Packungsdichten erzielen.

Bei der Verwendung dreidimensionaler Spiralen ist darauf zu achten, eine ausreichend hohe initiale Packungsdichte zu erzielen. Bei zweidimensionalen Coils ist dies nicht in gleichem Maße bedeutsam. Zu einem anderen Schluss hinsichtlich der Auswirkung der Coilgeometrie auf das Packvolumen kamen PIOTIN et al. in ihrer Studie von 2007. Hier betrug die mittlere Packungsdichte 27% bei drei- und 26% bei zweidimensionalen Coils, so dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Spiralen festgestellt wurde [70]. *Wir* konnten keine bessere Füllung bei Verwendung von dreidimensionalen Spiralen erzielen. In vielen Fällen war es nicht möglich, ein Aneurysma alleine mit komplexen Coils auszufüllen. Helikale Spiralen mussten verwendet werden, um das Aneurysma komplett zu okkludieren. In unserer Studie zeigte sich ein Trend dahingehend, dass Aneurysmen, welche mit zweidimensionalen Coils verschlossen waren, weniger häufig rekanalisiert wurden ($p=0,055$). Bei den nicht-rupturierten Aneurysmen zeigte sich die Coilform in Korrelation zur Packungsdichte ohne Signifikanz. Innerhalb der Population rupturierter Aneurysmen jedoch war dieses Verhältnis signifikant ($p=0,035$). Hintergrund ist, dass nicht-rupturierte Aneurysmen vorsichtiger und nicht bis zum letzten Coil gepackt werden, aus Angst vor thromboembolischen Komplikationen, sowie dem Hereinragen einer Spirale in das Trägergefäß.

Große Hoffnungen wurden auf die Entwicklung oberflächenmodifizierter Coils gesetzt. TURK et al. beschrieben eine geringere Rekanalisationsrate bei Verwendung von „Matrix[®]“-Coils [97]. Bisherige Daten wurden jedoch vorwiegend aus tierexperimentellen Arbeiten erhoben. Humane Studien konnten bislang keine bessere Verschlussrate bei Verwendung bioaktiver Coils nachweisen. Aktuell läuft eine internationale Studie („Cerecyte-trial“), welche einen Unterschied zwischen bioaktiven „Cerecyte[®]“-Coils und den reinen Platinspiralen aufzeigen soll. Die Daten der Interim-Analyse stehen noch aus. *In unserer Studie* konnte kein Unterschied hinsichtlich der Rekanalisationsrate bei Verwendung von Spezialcoils („Matrix[®]“, „Cerecyte[®]“, „Tetris[®]“, „Nexus[®]“, 360°Spiralen) aufgezeigt werden. Allerdings ist zu beachten, dass diese, auch aufgrund des zunächst höheren Preises, vermehrt bei „Problemaneurysmen“ eingesetzt werden, bei denen eher eine Rekanalisation zu erwarten ist. Auch ist bekannt, dass einige Patienten, als sogenannte „non-responder“ nicht von der Verwendung bioaktiver Coils profitieren.

Mögliche Gründe für eine Wiedereröffnung von Aneurysmen liegen in den vor Ort bestehenden Strömungsverhältnissen. Die häufig diskutierte Verdichtung der eingebrachten Coilspiralen mit Verminderung der Zwischenräume der Coil-Schleifen, wahrscheinlich verursacht durch den Wasserhammer-Effekt bei pulsatilem Blutfluss, kann eine Rekanalisation insbesondere am Aneurysmahals bewirken. Während bei Bifurkationsaneurysmen (zum Beispiel an der Arteria basilaris) eine stete Belastung durch

den auftreffenden Blutstrom gegeben ist, fließt dieser bei den Seitwandaneurysmen (z.B. an der Arteria carotis interna) an der Gefäßaussackung vorbei. Bei *unserer Auswertung* konnten wir jedoch keinen Einfluss der Aneurysmalage auf eine Rekanalisation feststellen.

Aufgrund der explodierenden Kostensituation im Gesundheitswesen wird diskutiert, ob Patienten mit „schlechtem“ initialen klinischen Zustand (Hunt & Hess-Score 4 und 5) noch einer kostspieligen endovaskulären Therapie (ein Coil kostet rund 500 Euro) zugeführt werden sollen. Desweiteren wird erwogen ältere Patienten nicht mehr zu therapieren, mit der Begründung, dass das Outcome dieser Patienten „schlecht“ und ein Kosten-Nutzen-Faktor der Therapie nicht nachgewiesen sei. Auch *unsere Daten* zeigten, dass Patienten mit zunehmendem Alter ein „schlechteres“ klinisches Outcome aufwiesen ($p < 0,001$). Erstaunlicherweise waren es jedoch nicht die ältesten Patienten, sondern die um die 60 Jahre, die vermehrt verstarben. Die Mehrzahl der Patienten mit einem initial „schlechtem“ Hunt & Hess-Grad wies auch ein „schlechtes“ postinterventionelles Outcome auf ($p = 1,0 \times 10^{-6}$). Somit könnte sich der präklinische Zustand als wichtiger prognostischer Faktor im weiteren Verlauf erweisen [2]. Bei der Therapie in der Gruppe Hunt & Hess-Grad 4 und 5 liegt das primäre Ziel darin, den Zustand des Patienten bestmöglichst zu stabilisieren, d.h. die Blutung zu stoppen. Weniger geachtet wird in diesem Fall auf ein optimal erzieltes Füllergebnis. Daher zeigten sich in dieser Gruppe die schlechtesten Ergebnisse. Jedoch führte ein initialer Hunt & Hess-Grad 4 oder 5 nicht zwangsläufig auch zu einem niedrigen Barthel-Score oder zum Tode. So erreichten 13,5% der Patienten einen Barthel-Index von 100. *Unseren Daten* entsprechend scheint es somit ethisch nicht vertretbar, ältere Patienten und solche mit einem „schlechtem“ Hunt & Hess-Grad von einer Behandlung auszuschließen, zumal auch 12,2% der Patienten mit initialem Hunt & Hess-Grad 1 im Verlauf verstarben. Vielmehr zeigt sich hiermit erneut die hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Falle einer Ruptur eines intracraniellen Aneurysmas. Therapeutisch ist es in erster Linie wichtig, den typischen Komplikationen, wie Vasospasmus und Hydrozephalus frühzeitig entgegenzuwirken, um die Gefahr einer bleibenden Behinderung zu verringern.

Die Relevanz einer Rekanalisation ist noch nicht abschließend geklärt. Inwieweit Patienten mit erneuter Reperfusion oder einem Resthals einem höheren Blutungsrisiko ausgesetzt sind, soll in laufenden Studien geklärt werden. BYRNE et al. publizierten Nachblutungsraten von 0,8% im ersten, 0,6% im zweiten und 2,4% im dritten Jahr nach endovaskulärer Intervention. Für den darauffolgenden Zeitraum bestünde kein Blutungsrisiko mehr. In der betreffenden Studie wurde innerhalb der Gruppe der inkomplett okkludierten Aneurysmen eine Rezidivblutungsrate von 7,9% beobachtet, von den vollständig verschlossenen Aneurysmen bluteten dagegen nur 0,4% erneut [5]. SLUZEWSKI et al. mussten bei 7,1% der Aneurysmen, die inkomplett okkludiert waren, eine erneute Subarachnoidalblutung feststellen, dagegen blutete keines der komplett okkludierten (Beobachtungszeitraum: 36

Monate) [93]. RAYMOND und Mitarbeiter berichteten - bei einer mittleren Verlaufsauer von 31,3 Monaten - von einer Rezidivblutungsrate von 0,8% [77]. MALISCH et al. wiesen keine Rezidivblutung innerhalb der sub- oder total verschlossenen Aneurysmen auf [53], auch die Gruppe um COGNARD musste in ihrer Analyse keine Nachblutung diagnostizieren [12]. *In der vorliegenden Studie* kam es unseres Wissens nach ebenfalls zu keiner Nachblutung.

Kommt es zu einer Rekanalisation besteht in den seltensten Fällen die Notwendigkeit einer erneuten Therapie (Recoiling). Nur wenn es sich um eine Reperfundierung des Aneurysmadomes handelt bzw. es zur Ausbildung einer sichelförmigen Aussackung kommt, ist eine Behandlung erforderlich. 7,3% unserer Aneurysmen wurden regecoilt.

Die hohe Anzahl an Restperfusionen beziehungsweise inkomplett verschlossenen Aneurysmahälsen ist teilweise gewollt. So wird bei aus dem Aneurysma entspringenden Gefäßen, der Aneurysmahals primär ausgespart, um eine Gefäßokklusion zu verhindern. Insbesondere bei breitbasigen rupturierten Aneurysmen ist oft der primäre Verschluss des Aneurysmadoms vorrangig, um eine Blutung zu stoppen. In einer zweiten Sitzung kann dann die komplette Okklusion, oftmals unter Zuhilfenahme eines intracraniellen Stents angestrebt werden. In unserem Kollektiv wurden 7,6% der Aneurysmen mit einem Stent versorgt, davon 3% primär. Aufgrund der hierzu essentiellen Antikoagulation erscheint es sinnvoller, diesen bei rupturierten Aneurysmen erst in einer zweiten Sitzung einzubringen und nicht im Stadium der akuten Blutung. Einerseits kann der Stent das Risiko der Migration der eingebrachten Coils mit Verlegung des Trärgesäßes und nachfolgenden Ischämien verhindern. GEREMIA et al. postulierten anhand tierexperimenteller Studien, dass das Einbringen von Stents zu Veränderungen der Strömungsverhältnisse innerhalb des Aneurysmalumens führe. Insbesondere gefördert durch die Maschen des Stents, mit der Folge einer turbulenten Strömung und konsekutiver Thrombosierung. Weiterhin werde die Zirkulation in und aus dem Aneurysma unterbrochen. Histologisch sei die Proliferation von Narbengewebe möglich, welches zur Okklusion des gesamten Aneurysmas führe [24].

Schlussfolgerung

Sowohl das Aneurysmavolumen als auch die Packungsdichte haben den größten Einfluss auf einen stabilen Verschluss eines endovaskulär therapierten intracraniellen Aneurysmas. Durch die Verwendung zweidimensionaler Platinspiralen ließ sich eine höhere initiale Packungsdichte erreichen als mit vergleichsweise komplexen Coils. Eine hohe initiale Packungsdichte war dabei vor allem bei jungen Patienten entscheidend, da es hier anscheinend noch zu Veränderungen innerhalb der pathologischen Gefäßaussackung kommt. Die meisten Studien differenzierten nicht zwischen rupturierten und nicht-rupturierten intracraniellen Aneurysmen [22], [52], [70], [77], [93]. Unsere Annahme unterschiedlicher Bedingungen innerhalb dieser beiden Gruppen zeigte sich dadurch bestätigt, dass bei der

differenzierten Betrachtung der beiden Subpopulationen, in vielen Bereichen keine kongruenten Ergebnisse auftraten. Weitere Vergleiche symptomatischer und asymptomatischer Aneurysmen können helfen, Unterschiede in der Charakteristik dieser aufzuzeigen und entsprechend im Rahmen der Therapie zu berücksichtigen.

Endovaskuläre und chirurgische Interventionen bei intracraniellen Aneurysmen schließen sich nicht gegenseitig aus, sondern eine gemeinsame Therapieentscheidung (in bestimmten Fällen auch eine kombinierte Behandlung) ist sinnvoll und notwendig, um bei diesem komplexen Krankheitsbild für den Patienten die optimale Therapie zu erzielen. Die Reihenfolge hängt von den individuellen Gegebenheiten des Einzelfalles ab.

4. SUMMARY

Influences on the recanalization rate after endovascular coiling of intracranial aneurysms -
A retrospective analysis under special consideration of ruptured aneurysms

Purpose

Subarachnoid hemorrhage (SAH), from rupture of an intracranial aneurysm, is a common and serious disorder with a high mortality and morbidity. The rupture of an intracranial aneurysm needs a fast diagnosis and an efficient and lasting intervention, because of the lethality after a first hemorrhage or a rebleeding. Next to the option of surgical clipping the possibility of an endovascular intervention, the so-called coiling, exists since the beginning of the nineties. Now selective endovascular therapy is an acknowledged option for the treatment of intracranial aneurysms. A disadvantage is, however, the apparently higher recanalization rate, united with a possible higher rupture rate. In order to be able to counteract a recanalization efficiently, it is important to find risk factors. Faced with the relatively young therapy option there are only few studies, that examined endovascularly treated aneurysms concerning on their long time behavior. The aim of this study was to analyze, which factors determine primary occlusion and recanalization rate. For this purpose a variance analysis between age, gender and clinical condition before and after treatment, size and localization of the aneurysm, primary packing density and coil material were examined. In addition separate evaluation of ruptured and unruptured aneurysms was done since we presumed different characteristics.

Patients and methods

From February 2000 to December 2006 a retrospective analysis was performed of the angiograms and case notes of 345 patients identified with 361 intracranial aneurysms (210 ruptured and 151 non-ruptured) treated with endovascular therapy at our university. Aneurysms of any size were included in the study. Size of aneurysms was measured on digital subtraction angiography-images (DSA). Volume was calculated using formulas depending on the shape of aneurysm (spherical or ellipsoid), see chapter 8.3.

The therapeutic decision was systematically discussed by both, neuroradiologists and neurosurgeons. In doubt endovascular therapy was the first choice of treatment. Patients had undergone diagnostic angiography prior to intervention in most cases. Procedures were performed under general anesthesia in a dedicated angiosuite. For embolisation coils from *Micrus, Boston, ev3 und Dendron* were used. The evaluation of the clinical outcome occurred at dismissal by means of the Barthel-score.

Results

We looked at 361 intracranial aneurysms, 210 ruptured and 151 non-ruptured ones. Within the statistical evaluation $p=0.05$ was significant. At the moment of the intervention the mean age was 52.8 years. Females were clearly overrepresented (70.4%). In the case of the ruptured aneurysms the mean age was higher (53.4 vs 52.0y), the woman part with 66.2% lower than in the non-ruptured group (76.4%). The smallest aneurysm within our analysis measured 2mm (4.19mm^3), the largest 16.51mm (2356.19mm^3). The majority of the considered aneurysms (52.1%) was $<5\text{mm}$, none was $=24\text{mm}$. The mean size was 5.3mm. Ruptured aneurysms were on average smaller than non-ruptured ones (5.0 to 5.7mm). 75.5% of all aneurysms were located in the anterior and 24.5% in the posterior circulation. The most frequent localization was the anterior communicating artery (ACoA) (30.6%), the internal carotid artery (ICA) (24.8%), the middle cerebral artery (MCA) (16.2%) and the basilar artery (BA) (12.5%). Ruptured aneurysms were found particularly at the ACoA and ICA, non-ruptured aneurysms at the ICA and MCA. 51.7% bare platinum two-dimensional coils (2D) and 21.4% bare platinum two-dimensional coils (3D) were used for embolisation of an aneurysm within our study. 12% of all cases a 360° coil (Boston) were used, 11% “Matrix/Cerecyte[®]” (bioactive) and 3.9% “Tetris/Nexus[®]” (fibered coil). Within the treatment of symptomatic aneurysms more bare platinum 2D-coils (55.6%) and less bare platinum 3D-coils (19.4%) were used. 45.7% two and 24.5% three dimensional coils were placed in asymptomatic aneurysms. 360° coils were slightly more frequently used in symptomatic patients (ruptured 12.1 vs non-ruptured 11.9%), the remaining “special coils” more frequently in non-ruptured aneurysms (“Matrix/Cerecyte[®]”: ruptured 10.3 vs non-ruptured 11.9% and “Tetris/Nexus[®]”: ruptured 2.6 to non-ruptured 6.0%). Concerning packing density 40.6% of all endovascularly treated aneurysms had a packing volume of more than 30%. About 52% of the aneurysms reached a packing density $=10$ to $<30\%$ and only 7% were packed less than 10%. Ruptured aneurysms were tend to packed denser than non-ruptured ones, the mean packing density was 28% (non-ruptured 26.9%). In the packing category $<10\%$ the difference within the two groups was least (0.2%), in the category $=30\%$ most marked (2.1%).

Concerning the question, which factors can necessitate the mechanism of the rupture, we came to the result, that only the localization of an aneurysm represents a significant actuating variable, at that in particular the occurrence at the ACoA ($p=1.8 \times 10^{-7}$). All other considered factors (*age*, *gender* and *aneurysm size*) remained without influence.

80% of the endovascularly treated aneurysms in our institution achieved initial complete occlusion, while 20% showed a neck remnant. Among patients with ruptured aneurysms 83.9% and 72% of the non-ruptured were initially completely occluded.

We used an univariate variance analysis checking for possible intereffects regarding recanalization between the factors *age, gender, aneurysms volume, localization, clinical condition before and after intervention, coil material, coil shape (2D/3D) and packing density* in all aneurysms. We then differentiated between symptomatic and asymptomatic aneurysms. Within the framework of the statistical evaluation only age played a key role. Gender showed no influence. Younger patients recanalized significant more frequently ($p=0.009$). The comparison in the subpopulations showed that age had an influence on recanalization interestingly enough only within the symptomatic aneurysms ($p=0.016$).

58% of the patients with a ruptured aneurysm reached a Hunt & Hess score (H&H) 1 or 2, 25% a H&H score 3 and 17% a H&H score 4 or 5. The evaluation of the clinical condition after intervention occurred by means of Barthel score. 72.6% of the patients reached the highest possible score 100. 7.4% had 0-29, 5.7% 50-79, 3.7% 30-49 and 0.9% 80-99 points. 9.7% of the treated patients died. The majority of the patients with an initially poor H&H-score showed also a poor outcome ($p=1,0 \times 10^{-6}$). Nevertheless 13.5% of the patients with an initially H&H-score 4 or 5 achieved a Barthel-score of 100. On the other hand also 12.2% of the patients with initial H&H score 1 died. Most deaths occurred in the group H&H 5. With increasing age a worse clinical condition was found ($p=1,0 \times 10^{-6}$). Mortality rate after endovascular therapy was 9.7%. When considering this separately within the subpopulations, 97% of the the examined cases with symptomatic and 3% with asymptomatic aneurysms died.

Big aneurysms were more frequently incompletely occluded after initial intervention than small ones ($p=0.008$). Bigger aneurysm volume was a predictor for recanalization ($p= 0.006$). Among the asymptomatic aneurysms it was proved that high aneurysm volume led to recanalization ($p=0.016$). In the symptomatic group aneurysm size alone did not play any significant role concerning recanalization.

Our analysis showed that the reason of aneurysm recurrence is not to be searched in the localization. In particular MCA aneurysms did not show more frequent reperfusion than aneurysms localized at other cerebral arteries. Due to the different occurrence of symptomatic and asymptomatic aneurysms, we wanted to repeat this examination separately for the two groups. An analysis with regard to the localization related to different flow characteristics (sidewall and bifurcation aneurysms) did not show any influence.

Looking at the used of "special coils" (modified surface, 360°) no significant influence was shown concerning recanalization. The coil shape on the other hand played a decisive role. The aneurysms treated with three dimensional coils showed a stronger recanalization tendency compared to those treated with 2D-coils ($p=0.055$). Asymptomatic aneurysms filled with 3D-coils showed significantly more recanalization ($p=0.036$), while this connection was not evident within the symptomatic aneurysms.

Initially incompletely occluded aneurysms showed a lower packing density ($p=0.011$). Aneurysms with initially high packing volume remained stable ($p=0.035$). Ruptured aneurysms were more highly packed and recanalized less than non-ruptured ones.

Smaller aneurysms normally reached a higher packing density ($p<0.001$). Densely packed aneurysms also remained stable overtime ($p=0.035$). Aneurysms at different localizations had a different packing density. Particularly at the pericallosal artery (A2), the posterior cerebral artery (PCA) and the vertebral artery (VA) a higher packing was reached. This remained, however, without significant influence. With 2D-coils a significantly higher packing density could be achieved than with 3D-coils ($p=0.003$). Aneurysms which remained stable at follow-up, were tendentially more highly packed than such with recanalization. Among the non-ruptured aneurysms packing density was low in total, however not significantly dependent on coil shape. In the group of the ruptured aneurysms on the other hand packing density was significantly dependent on coil shape ($p=0.035$). Symptomatic aneurysms with 3D-coils showed a lower packing density than those packed with 2D-coils.

20% of all aneurysms in our study showed an initial neck remnant. At first follow-up 38 of the initially incompletely occluded aneurysms could be judged in their further course. 13 (34.2%) showed a spontaneously occlusion, 25 (65.8%) kept on showing a neck remnant. Only one of the 13 now completely occluded aneurysms came for a further aftercare, the aneurysm was completely occluded in this case. Of the 25 aneurysms with neck remnant at first follow-up, 8 (44,4%) were completely occluded at second follow-up (at a mean of 12,5 months), 10 (55,6%) stayed open, the remaining patients did not come to another follow-up. At the last follow-up angiography (average 26.8 months) another 5 of the 10 aneurysms with neck remnant could be evaluated, 2 of them had another neck remnant, 3 were completely occluded. In total 26 patients were recoiling, a complication-free course could be noted in all cases. 7,6% of all patients were supplied with Stent (Boston Scientific Neuroform Microdelivery or Boston Scientific Wing Span), 3% primary, the remaining ones in a second session.

Discussion

The moment of rupture of an aneurysm is not to be foreseen. Different factors are discussed. The comparison of the actuating variables *age* and *gender* of the patient, as well as *aneurysm size* and *localization* showed that only the location at the ACoA, is a significant predictor for rupture ($p=1,8 \times 10^{-7}$). Within the framework of *our study* the occurrence of ruptured and non-ruptured aneurysms was different. Asymptomatic aneurysms occurred particularly at the ICA and MCA, symptomatic aneurysm mainly at the ACoA. We conclude that the point of origin of an intracranial aneurysm might represent an essential factor with

regard to the danger of rupture. On the other hand patients might be more likely to survive a rupture of the ACoA.

One of the discussed disadvantages of the endovascular intervention is the danger of recanalization.

The present dissertation is based on an observation period of up to six years. The low number of patients at follow up angiography demonstrates the high morbidity- and mortality rate of this disease. Within our population 26.4% of the initially completely occluded aneurysms showed a recanalization at first follow up. Some authors state that initially completely occluded aneurysms that showed no change over the first 6 months are likely to remain stable [93]. We investigated in the first and second follow-up of completely occluded aneurysms signs of recanalization. Thus the question remains how long endovascularly therapied aneurysms should be controlled remains. Also for surgical interventions a renewed aneurysm growth could still be observed after years [19]. A reason for the renewed aneurysm growth could be a non stable, but a dynamic process in the vessel. 20% of *our* aneurysms showed a neck remnant after intervention. At the first follow up, 34.2% aneurysms spontaneously occluded. The comparably smaller spontaneous occlusion rate within symptomatic aneurysms (23.1% to 76.9% by asymptomatic) might correspond to different growth behavior.

An univariate variance analysis regarding recanalization pointed out a significance concerning age. Younger patients recanalized significantly more frequently ($p=0.009$). The comparison in the subpopulations showed, that age had an influence on recanalization, but only looking at the symptomatic aneurysms ($p=0.016$). Especially in young patients we presume that ruptured aneurysms show a stronger growth tendency.

PIOTIN et al. reported the larger the therapied aneurysm, the more likely is recanalization [69]. SLUZWESKI and employees discussed, that from a certain aneurysm size ($=15\text{mm}$) onward the risk for incomplete occlusion increases [93]. RAYMOND et al. postulated a significantly higher risk from a diameter of $>10\text{mm}$ for a recurrence [77]. Finally, COGNARD et al. also showed a higher recanalization rate in cases of great saccular aneurysms, compared to small ones (22 to 8%) [12]. In *our study* the size of a ruptured aneurysm was stable without influence on the recanalization, but was the decisive factor in the group of the asymptomatic aneurysms for the long-term stability ($p=0.027$).

SLUZEWSKI et al. proved a meaningful connection between aneurysm size and achieved packing density. There was no recanalization over 6 months, provided that the aneurysm volume was less than 600mm^3 (10.5mm) and more than 24% of the volume was packed [94]. KWON et al. showed an unstable occlusion behavior in small aneurysms with low packing density [49]. Within the framework of *our study* aneurysm size influenced the achieved

packing density significantly. Even an exponential correlation existed. Aneurysms with initially high packing density were stable ($p=0.011$), those with low packed recanalized significantly more frequently ($p=0.035$). Concerning the influence of packing density some studies show a row of methodic mistakes. Frequently the packing volume is equated with the optically determined occlusion rate. In *our study* the definition of the packing density occurred by means of angiographic and specific formulas, refined to aneurysm form and used coil material (considering the different coil diameters and length).

As a further potential factor of risk for a possible recanalization we examined the influence of different coil geometries. In *our study* 51.7% of the initially occluded aneurysms were filled with 2D-coils and 21.4% with 3D-coils. Surprisingly the 2D-coils showed more resistant with regard to a recanalization. However, complex coils were used particularly in big aneurysms with wide neck. We suppose that the stiffer 3D-coils influenced our results. Future studies can help to answer the question, if the 3D-coils of the new generation achieve better packing density due to their higher flexibility. When using 3D a sufficiently high packing density must be reached. In this case there is less important using 2D-coils. PIOTIN et al. found no difference concerning packing density in their study. Mean packing density was 27% with 3D- and 26% with 2D-coils [70]. We could not achieve any better filling when using 3D-spirals. In many cases it was not possible to fill an aneurysm only with complex coils. Helicale spirals had to be used in order to occlude the aneurysm completely. In *our study* there was a trend that when 2D-coils were used recanalization was less frequent ($p=0.055$). In the group of the non-ruptured aneurysms coil shape in correlation with packing density was not significant. Within the population of ruptured aneurysms this relationship was significant ($p=0.035$). A reason for this might be, that non-ruptured aneurysms are more cautiously packed and not up to the last coil, for fear of thromboembolic complications, as well as the protrusion of a spiral into the carrier vessel.

New hope was put on the development of coils with modified surface. TURK et al. described a smaller recanalization rate when using „Matrix[®]“-coils (Boston) [97]. Previous data were mainly raised, however, from animal experimental work. Actually no human studies could prove any better occlusion rate with the use of bioactive coils. Currently an international study (“Cerecyte-trial”), which is supposed to show a difference between bioactive “Cerecyte[®]“-coils and pure platinum spirals, runs. The data of the interim analysis are still pending. In *our study* no difference could be shown with regard to the recanalization rate by using “special coils” (“Matrix[®]”, “Cerecyte[®]”, “Tetris[®]”, “Nexus[®]”, 360° coil). However due to the frequently higher price these coils were used in difficult aneurysms where recanalization was expected. In addition it is known, that some patients, are so-called “non-responders”, do not profit from the use of bioactive coils.

The frequently discussed coil compaction can be caused by the so called waterhammer effect. However, we could not find differences concerning recanalization in side or bifurcation aneurysms.

Due to the exploding costs in the health service it is discussed whether an expensive endovascular therapy (a coil costs around 500 Euros) is supposed to be provided for patients with poor initial clinical condition (Hunt & Hess-Score 4 and 5). Furthermore it is discussed that elderly patients should not be treated as the outcome of these patients is poor. *Our data* showed that patients with increasing age have a worse clinical outcome ($p < 0.001$). Not the oldest patients, but those around 60 years died mostly. The majority of the patients with an initial poor H&H-score showed a bad outcome after intervention ($p = 1.0 \times 10^{-6}$). Thus the preclinical state could prove as an important prognostic factor in the further course after SAH [2].

The primary aim in patients with H&H score 4 and 5 is to stabilize the state of the patient, eg stopping the hemorrhage. Less attention is paid in this case to an optimal filling result of the aneurysm. Therefore the worst occlusion results were found in this group. However, an initially poor H&H-score did not unavoidably lead to a bad outcome or death. 13.5% of the patients with H&H-Score 4 or 5 achieved a Barthel-score of 100. Thus, according to *our data* it does not seem ethically justifiable to exclude older patients and such with a poor H&H-score from treatment, especially as also 12.2% of the patients with an initial H&H-score 1 died.

The relevance of recanalization is not clarified yet. How far patients with reperfusion or neck remnant are exposed to a higher hemorrhage risk has to be answered in following studies. BYRNE et al. published rebleeding rates of 0.8% in the first year, 0.6% in the second and 2.4% in the third year after endovascular intervention. The rebleeding rate was 7.9% in the incompletely occluded group, 0.4% in the occluded group [5]. SLUZEWSKI et al. reported a rebleeding rate of 7.1% in the aneurysms which were incompletely occluded (over an observation time of 36 months); on the other hand none of the completely occluded ones bled [93]. RAYMOND et al. reported a rebleeding rate of 0.8%, at a mean follow-up period of 31.3 months [77]. MALIAN et al. noted no rebleeding within the sub or totally occluded aneurysms [53], also the group around COGNARD did find any secondary hemorrhage [12]. In *our study* there was no secondary hemorrhage according to best knowledge and conscience.

Only in rare cases (dog's ear) recoiling were necessary. 7.3% of *our* aneurysms were recoiled. Within the following references the rate of retreatment layed between 3.4-33.6%, dependent on whether it was an initially completely or incompletely occluded aneurysms [12], [22], [70], [77], [93].

The high number of neck remnants or incompletely occluded aneurysms is partly wanted for prevent occluding a parent vessel. Particularly in wide necked aneurysms frequently the occlusion of the dome is necessary. The complete occlusion can be achieved in a second session, usually with the aid of an intracranial stent (Neuroform). In our collective 7,6% of the aneurysms were supplied with a stent, due to the necessity of anticoagulation, only 3% in the acute phase. The stent can prevent the risk of the migration of the inserted coils. GEREMIA et al. postulated by means of animal experimental studies, that a stent can lead to changes of flow within the aneurysm.

Conclusion

The most important statements of our collected data can be summarized as follows:

Both, the aneurysm volume and the packing density have the highest influence on a stable occlusion of an endovascularly therapied intracranial aneurysm. A higher initial packing density could be reached by the use of 2D platinum spirals rather than by using 3D coils. A high initial packing density was important, especially with young patients. Most studies does not differentiate between ruptured and non-ruptured aneurysms [22], [52], [70], [77], [93]. Further comparison of symptomatic and asymptomatic aneurysms is needed. In case of intracranial aneurysms endovascular and surgical interventions do not exclude themselves. A joined therapy decision (in certain cases also a combined treatment) is reasonable and necessary in order to achieve the optimal therapy for the patient.

5. EINLEITUNG

Der Begriff Aneurysma und das damit verbundene Risiko für dessen Träger, ist sicherlich in der Bevölkerung weit weniger geläufig, als andere intracranielle Erkrankungen, wie Tumoren oder Durchblutungsstörungen. Trotz des allgemein geringen Bekanntheitsgrades hat diese Gefäßveränderung jedoch einen beträchtlichen Stellenwert, insbesondere im Hinblick auf deren Häufigkeit. Angaben zur Prävalenz intracranieller Aneurysmen variieren stark (0,2-9%) [31], [38], [56], [108]. Einerseits stammen die Daten aus Autopsiestudien (niedrigere Zahlen aufgrund unselektiertem Patientengut), andererseits von angiographisch untersuchten Patienten, bei welchen bereits eine Symptomatik bestand. Die bedeutendste Komplikation dieser pathologischen Gefäßaussackung liegt in einer potentiellen Ruptur und damit einer Blutung in die basalen Zisternen des Subarachnoidalraumes. Die Subarachnoidalblutung (SAB) zeigt sich mit einer medianen Inzidenz von 10/100.000/Jahr [85] als ein häufiges Krankheitsbild, welches eine schnelle Intervention erfordert und mit einer hohen Morbidität und Letalität einhergeht. Bei MAYBERG et al. wird eine Gesamtmortalitätsrate von 25% und das Persistieren einer signifikanten Morbidität bei den überlebenden Patienten mit 50% angegeben [54]. Betrachtet man den Anteil der überlebenden Betroffenen, bleiben bei mehr als der Hälfte größere neurologische Defizite, verursacht durch die initiale Blutung oder nachfolgende Komplikationen, wie Vasospasmen. Einer SAB können natürlich auch andere Ursachen, wie z.B. eine arteriovenöse Malformation oder ein traumatisches Ereignis zugrunde liegen. In der Mehrzahl der Fälle ist der Grund jedoch die Ruptur eines intracraniellen Aneurysmas. Die Angaben bezüglich der Häufigkeit einer durch Aneurysmaruptur verursachten Subarachnoidalblutung schwanken innerhalb der Literatur zwischen 72-95% [90], [100]. Die hohe Morbidität und Mortalität nach Aneurysmaruptur erfordert eine rasche und adäquate Therapie. Hierbei gilt es vor allem, das Aneurysma dauerhaft aus dem Blutkreislauf auszuschalten bzw. eine weitere Blutzirkulation innerhalb der Aussackung zu unterbinden. Nur so kann eine letale Rezidivblutung vermieden werden. Bis vor kurzem noch galt die chirurgische Intervention (Clipping) als Goldstandard bei der Therapie endovaskulärer Aneurysmen. Die 1991 eingeführte Methode des endovaskulären Verschlusses (Coiling) ist mittlerweile - durch Weiterentwicklungen innerhalb der interventionellen Neuroradiologie - zu einer gleichberechtigten Therapieform geworden. Die bisher erzielten Behandlungserfolge sind vielversprechend. Aktuelle Studien zeigten sogar, dass die endovaskuläre Therapie hinsichtlich des Outcomes der Patienten dem chirurgischen Eingriff überlegen sei [58], [59]. Ein häufig diskutiertes Problem neuroradiologisch versorgter Aneurysmen ist die Gefahr einer Rekanalisation, mit der Möglichkeit einer erneuten Blutung. Zum heutigen Zeitpunkt sollte bei der Wahl der Therapieoption pathologischer intracranieller Gefäßaussackungen eine multidisziplinäre Entscheidung zwischen dem endovaskulären Team und der Neurochirurgie getroffen werden.

6. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Intracranielle Aneurysmen werden oftmals klinisch erst dann apparent, wenn es zur Ruptur und damit zur Ausbildung einer Subarachnoidalblutung kommt. Dann jedoch ist eine schnelle Diagnosestellung und Intervention erforderlich. Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten der Aneurysmathherapie. Hinsichtlich der chirurgischen Therapie kann auf einen langen Forschungszeitraum zurückgeblückt werden. Der Bereich der neuroradiologischen Intervention mit der Möglichkeit der endovaskulären Therapie hat sich seit Anfang der 90er Jahren etabliert und gute Ergebnisse hinsichtlich eines initialen Verschlusses intracranieller Aneurysmen gezeigt. Trotz guter primärer Okklusionsrate und entsprechend des Krankheitsbildes gutem posttherapeutischem Outcome nach neuroradiologischem Eingriff, ist das Langzeitverhalten endovaskulär therapierter Aneurysmen noch unzureichend erforscht. So ist es unklar, welche Aneurysmen primär der Gefahr einer Rekanalisation ausgesetzt sind und welche Faktoren diese beeinflussen (z.B. unvollständiger initialer Verschluss, verwendetes Material, Packungsdichte, Alter des Patienten, Größe und Lokalisation des Aneurysmas).

Ziel unserer Analyse war es, die Frage nach **möglichen Einflussgrößen auf die Ruptur eines Aneurysmas** zu klären,

sowie

Aussagen über das Langzeitverhalten endovaskulär therapierter Aneurysmen zu gewinnen:

Im Speziellen sollte dabei geprüft werden:

1. Wie häufig kommt es zu einer Rekanalisation gecoilter Aneurysmen?

2. Gibt es Risikofaktoren, die mit der Rekanalisation korrelieren?

- Stehen Alter und Geschlecht des Aneurysmaträgers in Bezug zur Rekanalisation?
- Rekanalisieren große Aneurysmen häufiger als vergleichsweise kleine Gefäßausstülpungen? Ab welcher Volumenkatgorie ist dies der Fall?
- Inwiefern nimmt die Lokalisation des Aneurysmas Einfluss auf die Verschluss- und Wiedereröffnungsrate?
- Zeigt das unterschiedliche Coildesign Auswirkungen auf das Ergebnis der endovaskulären Intervention, d.h. erweisen sich komplexe verglichen mit herkömmlichen zweidimensionalen Spiralen vorteilhafter für eine dauerhafte Okklusion? Kann mit 2D-Coils eine höhere Packungsdichte als mit 3D-Coils erreicht werden? Zeigen 360°-Spiralen ein anderes Verschlussverhalten? Zeigt sich eine Verbesserung bzgl. der langfristigen Embolisation beim Einsatz von oberflächenmodifizierten Coils gegenüber reinen Platinspiralen?

- Welche Rolle spielt die Packungsdichte? Bewirken kleinere Packungsdichten signifikant höhere Rekanalisationsraten bzw. rekanalisieren Aneurysmen ab einer bestimmten Packungsdichte nicht?

3. Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Verschlussverhaltens zwischen symptomatischen und asymptomatischen Aneurysmen?

Besonderes Augenmerk wurde bei dieser Arbeit auch auf das klinische Outcome des Patienten gelegt.

7. GRUNDLAGEN

7.1. INTRACRANIELLE ANEURYSMEN

7.1.1. Definition

Der Begriff Aneurysma (gr. ανευρυσμα „Ausweitung, Verbreiterung“) erläutert zunächst ganz allgemein eine umschriebene pathologische Aussackung der arteriellen Gefäßwand, wobei eine Wandschicht einen angeborenen oder erworbenen bleibenden Defekt in seiner Struktur aufweist. Das Gefäß kann dem intravasalen Druck nicht mehr ausreichend Stand halten und es kommt zu einer Wandverdünnung an entsprechender Stelle.

7.1.2. Formen

Hinsichtlich der Morphologie lassen sich drei verschiedene Formen differenzieren:

Bei einem Aneurysma verum (Vorkommen 98%) ist die gesamte Wandschicht von der Aussackung betroffen, die Kontinuität der Gefäßwand bleibt jedoch erhalten. Per definitionem hat sich dabei der Querschnitt des betroffenen Gefäßes um mindestens das 1,5fache seines ursprünglichen Lumens erweitert. In 70-90% der Fälle liegt eine arteriosklerotische Veränderung zugrunde. Beim Aneurysma spurium kommt es zu einem Riss in einer oder mehrerer Gefäßwandschichten, worüber eine perivaskuläre sackförmige Einblutung erfolgen kann. Dieses Hämatom ist nach außen durch die Adventitia abgekapselt und steht über einen Stiel weiterhin mit dem Gefäßlumen in Verbindung. Narbige Veränderungen des Hämatoms schaffen eine sackförmige Pseudowand (A. falsum). Ursächlich sind hier Traumen. Ein Aneurysma dissecans entsteht, wenn sich aufgrund einer Läsion der Intima, das Blut einen Weg zwischen Intima und Media, in die Media oder zwischen Media und Adventitia sucht und sich durch die Aufweitung ein zweites, künstliches Lumen in Längsrichtung des Gefäßes ausbildet. Diese Form tritt am ehesten in Verbindung mit bestimmten Bindegewebserkrankungen auf.

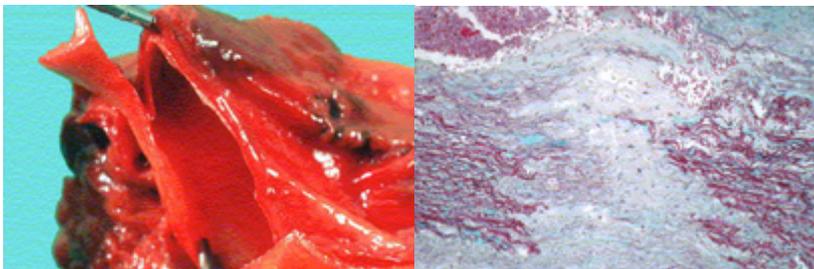


Abbildung 7-1 Makro- und mikroskopische Darstellung eines Aneurysma dissecans [113]

Bei intracraniellen Aneurysmen handelt es sich in der Regel um Aneurysmata vera. Hierbei lassen sich wiederum zwei Formen unterscheiden. In der Mehrzahl der Fälle (60-98%) finden sich die sogenannten sakkulären Aneurysmen [81], [103], welche eine fokale (seitliche) Aussackung des Gefäßes beschreiben. Dabei zeigt sich meist auch die Bildung eines Halses, der eine breite oder mehr gestielte Basis besitzen kann.

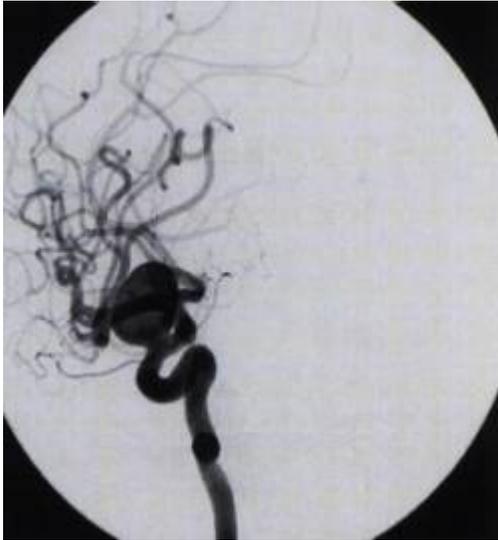


Abbildung 7-2 Darstellung eines sakkulären supraorbitalen Aneurysmas der A. carotis interna (ACI); *Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*

Seltener sind die fusiformen Varianten. Sie definieren sich durch eine spindelförmige Erweiterung des gesamten Gefäßes über einen mehr oder weniger langgestreckten Bereich. Diese Aneurysmata können sehr groß werden und in Folge dessen nicht selten Auswirkungen auf die zerebrale Funktion zeigen. Fusiforme Aneurysmen entstehen i.d.R. auf dem Boden arteriosklerotischer und entzündlicher Gefäßveränderungen. Das Rupturrisiko ist hier erhöht.

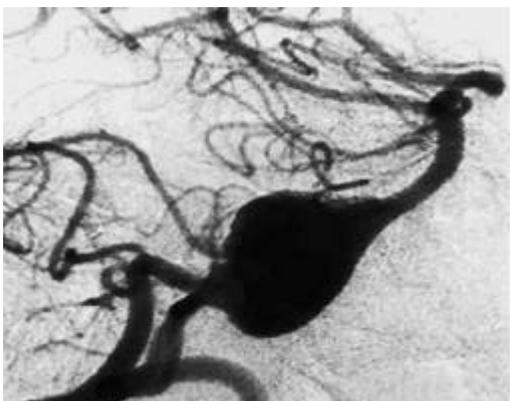


Abbildung 7-3 Darstellung eines fusiformen Aneurysmas der A. basilaris; *Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*

7.1.3. Wandaufbau intracranieller Gefäße und Aneurysmen

Die intracraniellen Hirnarterien unterscheiden sich in ihrem Aufbau von den übrigen arteriellen Gefäßen in unserem Körper. Zeigt sich die Intima bzgl. ihrer Wanddicke noch unverändert, weist die Media insgesamt einen dünneren Wandaufbau auf. Dabei erhöht sich, unter Abnahme der elastischen Elemente, der prozentuale Anteil an glatten Muskelzellen. Die Lamina elastica externa fehlt in aller Regel und bei der Adventitia findet sich ebenfalls eine dünnere Gefäßwand, sowie eine veränderte Anordnung der Fasern (quer statt längs). Die Lamina elastica interna zeigt Fenestrationsen, welche in Richtung Bifurkation zunehmen [78]. Die histologische Darstellung eines intracraniellen Aneurysmas weist an dessen Hals einen Untergang der elastischen Fasern der Lamina elastica interna und ein partielles oder vollständiges Fehlen der Muscularis auf. Diese zeigt sich zudem in der Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix gestört. Das vorhandene Gewebe besteht lediglich aus Endothel und fibrösem Bindegewebe, welches die glatten Muskelzellen ersetzt. An der Rupturstelle (meist im Bereich des Aneurysmadomes), verdünnt sich die Wand der Tunica media muscularis auf weniger als 0,3mm.

7.1.4. Ätiologie und Pathogenese

Es gibt bis dato noch keine klare Vorstellung, was der Entwicklung eines Aneurysmas kausal zugrunde liegt. So herrschen teilweise unterschiedliche Annahmen bzgl. Ätiologie und Pathogenese, diskutiert werden dabei angeborene und erworbene Faktoren. Einigkeit besteht jedoch in der Annahme eines multifaktoriellen Geschehens.

7.1.4.1. Hämodynamik

Ein wesentlicher Faktor für die Ausbildung von Aneurysmen wird in der Hämodynamik und der Reaktion der arteriellen Gefäße gesehen. Die Hämodynamik setzt sich zusammen aus Blutdruck und Strömungsmechanik. Turbulenzen, wie z.B. Wirbelbildungen, entstehen insbesondere in Gefäßen mit hohem Blutfluss und an deren Teilungsstellen. Sofern eine Aussackung entsteht, liegt diese in der Regel nicht direkt am Ort der Verwirbelung, sondern oberhalb, da sich dort das größte Ausmaß der Kräftewirkung zeigt (bis zum 3fachen des intravasalen Druckes) [47]. Durch die permanente Belastung an der Spitze von Gefäßbifurkationen kann es zu lokalen Destruktionen der Lamina elastica interna kommen (Bifurkationsaneurysmen). Gerade sakkuläre Aneurysmen bilden sich oft an Gabelungsstellen aus. Der Einfluss der Hämodynamik kann zur Degeneration der elastischen Fasern mit Verminderung der Gefäßwanddicke führen. In der Folge nimmt der Radius des Lumens und die Wandspannung zu. Die Erweiterung des Gefäßes führt zu einer Verlangsamung des Strömungsflusses mit der Gefahr der Thrombenbildung, der Teilthrombosierung und der

Embolie. Ist eine Gefäßaussackung entstanden, begünstigen die weiterhin vorhandenen Turbulenzen sowie der erhöhte Blutfluss die Ruptur der betroffenen Arterie (s. auch 7.1.6).

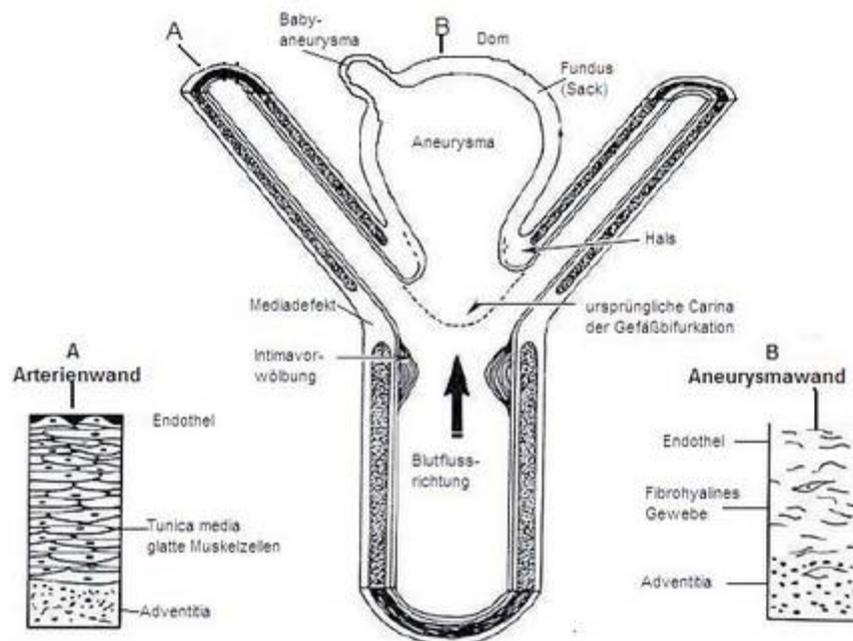


Abbildung 7-4 Modifiz. Darstellung des Auftretens eines intracraniellen Bifurkationsaneurysmas nach WEIR [105]

Die Rolle des erhöhten arteriellen Blutdruckes als kausaler Faktor für die Entstehung eines Aneurysmas ist noch nicht geklärt. Bezüglich des Rupturrisikos und der arteriellen Hypertonie gibt es unterschiedliche Meinungen. Während OSTERGAARD hierzu keine Signifikanz ermittelte, gibt es andere Publikationen, die eine positive Korrelation der beiden Faktoren nachwiesen [66], [96], [103]. Die Gruppe um DE LA MONTE sieht die Hypertonie als „eigenständigen Risikofaktor“ [17]. In einigen Studien zeigte sich, dass bei Patienten mit multiplen Aneurysmata die Inzidenz eines Hypertonus doppelt so hoch lag, als im Vergleich mit denen, die nur ein Aneurysma aufwiesen [1], [66]. Einige Autoren berichten auch über eine enge Wechselseitigkeit bzgl. arterieller Hypertonie und Arteriosklerose, welche in Folge eine degenerative Gefäßwandveränderung nach sich ziehen könne [51], [96].

7.1.4.2. Kongenitale Fehlbildung und genetische Faktoren

Bezüglich der Frage, ob die Ausbildung von Aneurysmen Folge einer anlagebedingten Störung sei, wird von manchen Autoren diskutiert, dass die Media und die Elastica interna bereits im embryonalen Stadium Fehlbildungen aufwies. Diese bestünden in einer Reduktion der Anzahl an elastischen Fasern und somit auch deren Dichte [6], [96]. BREMER und BASSETT sehen als eine weitere Ursache der Wandschwäche die Rückbildungsstellen der beim Embryo angelegten „primitiven Arterien“ [4]. Auch angeborenen Gefäßdefekten, wie z.B. der AV-Malformation, wird eine kausale Beteiligung bei der Aneurysmaentstehung

zugesprochen [28]. Bei den Trägern intracranieller Aneurysmata finden sich oft zusätzliche Veränderungen an anderen Arterien des Körpers. Weiterhin gibt es verschiedene genetische Erkrankungen, die mit intracraniellen Aneurysmen assoziiert sind und zu Defekten der Media führen können, wie z.B. Zystennieren im Rahmen einer autosomal rezessiven polyzystischen Nephropathie [84] oder Bindegewebserkrankungen, wie das Ehlers-Danlos- [88] und Marfan-Syndrom [86], fibromuskuläre Dysplasien und arteriovenöse Malformationen [87].

7.1.4.3. Inflammatorische Reaktion

Diskutiert wird hierbei die Theorie, dass Aneurysmen durch Auslösung inflammatorischer Reaktionen aufgrund von Infektionen, Entzündungen oder Intoxikationen entstehen können. Die 5-Lipoxygenase scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen. Dieses Enzym wird von Leukozyten, Makrophagen und Mastzellen gebildet und steuert über Zytokine die Migration von Entzündungszellen (T-Zell-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten) in die Gefäßwand. Zusätzlich wird die Sekretion entzündungs- und proteolytisch aktiver Substanzen angeregt. Die entzündlichen Vorgänge können Veränderungen der Textur der Media und schließlich der gesamten Gefäßwand bewirken. Unterstützt wird dieser Verlauf durch Migration weiterer Entzündungszellen im Rahmen einer reaktiven Neoangiogenese der Vasa vasorum [48].

Der Begriff des mykotischen Aneurysmas (heutzutage durch den Begriff fusiform ersetzt) beschreibt den embolischen Verschluss eines Gefäßes nach bakterieller Infektion, z.B. im Rahmen einer Endokarditis [20], [103].

7.1.4.4. Traumatische Pathogenese

Es gibt die Möglichkeit, dass Aneurysmen durch traumatische Umstände, wie penetrierende oder stumpfe Gewalteinwirkungen entstehen. Insgesamt sind sie in ihrer Häufigkeit selten, meist kommen sie im Rahmen eines Schädelhirntraumas, mit Verletzungen der Schädelkalotte oder Dissektionen und Gefäßverletzungen vor.

7.1.4.5. Weitere Einflussgrößen

Als weitere Einflussgrößen auf die Aneurysmaentstehung werden neoplastische Erkrankungen (im Sinne eines embolischen Verschlusses), Schwangerschaft und zunehmendes Alter (evtl. aufgrund häufigeren Vorhandenseins arteriosklerotischer Gefäßprozesse und/oder arterieller Hypertonie) diskutiert. Rauchen gilt als unabhängiger Risikofaktor.

7.1.5. Epidemiologie

Die Zahlen hinsichtlich der Prävalenz (0,2-9%) intracranieller Aneurysmen weisen eine große Varianz auf, je nachdem, ob Auswertungen großer Autopsiestudien (niedrigere Zahlen aufgrund unselektiertem Patientengut) benannt oder aber angiographische Resultate, bei bereits bestehender Symptomatik vorliegen [31], [38], [56], [108]. Betrachtet man die in der Literatur dokumentierte Inzidenz von Aneurysmata, so zeigt sich eine große Spannweite innerhalb verschiedener Populationen (hohe Inzidenz in Finnland, Japan, Schweden [31]). Die Ursachen hierfür sind noch ungeklärt, liegen aber z.T. an unterschiedlichen methodischen Zugängen. Insgesamt gibt es eine Zunahme der Inzidenz, sicherlich auch aufgrund enormer Weiterentwicklung diagnostischer Möglichkeiten. Aneurysmen können grundsätzlich in jedem Alter auftreten, sind jedoch typische Läsionen des Erwachsenen [79]. Bei Kindern und Jugendlichen kommt eine pathologische Gefäßaussackung extrem selten vor (<0,5% bei unter 18jährigen) [42]. Die Auftretenswahrscheinlichkeit eines intracraniellen Aneurysmas weist auch eine Abhängigkeit zum Lebensalter auf. 60% der Patienten mit pathologischen Gefäßaussackungen der zerebralen Hirnarterien sind Frauen [42]. Bei familiärer Belastung erhöht sich das Risiko ein intracranielles Aneurysma zu entwickeln - verglichen mit der übrigen Bevölkerung - um das 2,5 bis 4fache, zugleich sind die betroffenen Personen oftmals jünger und weisen häufiger multiple Aneurysmen auf [3]. Außerdem beschreibt OHAEGBULAM et al. unterschiedliche Häufigkeitsgrade unter den verschiedenen Hautfarbentypen. So weisen dunkelhäutige eine weitaus geringere Inzidenz als hellhäutige Personen auf [65]. In der Mehrzahl der Fälle beschränkt sich das Vorkommen auf eine einzelne Gefäßaussackung. Bei 10-20% der Träger ist ein weiteres Aneurysma, vorwiegend am gleichen Gefäß, jedoch kontralateral lokalisiert vorzufinden, bei 10-30% lassen sich multiple Aneurysmen nachweisen. Was die Gefahr der Ruptur eines Aneurysmas betrifft, kommen die Autoren der ISAT-Studie 2002 zu der Aussage, dass in den meisten westlichen Länder jährlich 6-8 Aneurysmaträger - bezogen auf 100 000 Einwohner - dieser unterliegen [58]. Der 1998 publizierte Teil der ISUIA-Studie (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) beziffert das kumulative Risiko nicht-rupturierter Aneurysmen zu einem späteren Zeitpunkt zu perforieren, auf 0,05% pro Jahr, sofern diese kleiner 10mm seien [36]. Bei WINN und Mitarbeitern beträgt die jährliche Rupturrate für nicht behandelte Aneurysmen 1-2% [108]. RINKEL et al. postulieren ein bei Frauen vergleichsweise höheres Rupturrisiko mit konsekutiver Einblutung, als beim männlichen Geschlecht [79].

7.1.6. Pathophysiologie der Aneurysmaruptur

Die Rupturgefahr eines intracraniellen Aneurysmas nimmt mit steigendem Alter zu [34]. Als ursächlich dafür werden diskutiert, die mit der Zunahme des Lebensalters ansteigenden Begleiterkrankungen, wie Arteriosklerose und arterielle Hypertonie. Weiterhin beschreiben INAGAWA et al. eine Wachstumstendenz mancher sakkulärer Aneurysmen über die Zeit, mit der Folge des Stabilitätsverlustes der Gefäßwand [31]. Durch Zunahme des Aneurysmalumens steigt die Wandspannung. Diesen Zusammenhang beschreibt das Laplace-Gesetz. Der ansteigende Radius bewirkt aber auch eine Ausdünnung des Gefäßes, zusätzlich kommt es zu einwirkenden Dehnungskräften durch den intramuralen Blutdruck. Wie vorangehend erläutert ist die Textur innerhalb aneurysmatischer Gefäßveränderungen gestört. Es kommt zum Verlust der elastischen Rückstellkräfte, dadurch fehlen kompensatorische Mechanismen zur Stabilisierung. Übersteigt die Wandspannung die Stabilität der Gefäßwand, ist eine Ruptur mit Einblutung die Folge. Dabei perforiert in aller Regel der Aneurysmadom als vulnerabelste Stelle. Einen interessanten Aspekt brachte CROMPTON mit seiner Arbeit ein, in welcher er diskutiert, dass eine Zunahme des Aneurysmadurchmessers nicht zwangsläufig zu einer Verdünnung dessen Wand führen müsse, da es sich noch immer um vitales Gewebe mit gewissen Kompensationsmechanismen handle [13]. Welche Faktoren nun aber eine Ruptur bedingen, lässt sich nicht sagen. Diskutiert werden Lokalisation und Größe des Aneurysmas, ebenso wie hämodynamische Faktoren, Alter und Geschlecht des Patienten oder bestimmtes Risikoverhalten (Rauchen, Alkohol etc.).

7.1.7. Größe und Lokalisation intracranieller Aneurysmen

Die Größe eines Aneurysmas ist variabel und reicht von wenigen Millimetern bis hin zu mehreren Zentimetern. Bei einem Umfang von weniger als 5mm spricht man von einem kleinen Aneurysma. Ab 25 mm spricht man von Gigant-Aneurysmen. In der Mehrheit der Fälle liegt das Ausmaß der Gefäßaussackung bei 4-15mm. Bei welcher Aneurysmagröße es zur Ruptur kommt kann nicht vorhergesagt werden. Ergebnisse der ISUIA-Studie von 2003 weisen jedoch daraufhin, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur erhöht, wenn das Aneurysma eine Größe von 7mm überschreitet [37].

Häufigste Prädilektionsstelle eines Aneurysmas ist mit 85% der Circulus arteriosus cerebri (Willisii) [71].



Abbildung 7-5 Circulus arteriosus cerebri (Willisii) mit vorhandenen Aneurysmen [113]

Es handelt sich dabei um einen geschlossenen arteriellen Ring an der Hirnbasis, der durch Verbindungen der vier großen gehirnversorgenden Arterien – mit zahlreich vorkommenden anatomischen Varianten - entsteht. Es ergibt sich ein sogenannter vorderer und hinterer Kreislauf, wobei sich in der Mehrheit der Fälle Aneurysmen im vorderen Abschnitt ausbilden (s.u.). Der vordere Kreislauf wird hauptsächlich gebildet durch die rechte und linke A. carotis interna (ACI) und ihre jeweiligen Endäste, die A. cerebri anterior (A1, verbunden durch die A. communicans anterior (ACoA) und die A. cerebri media (MCA). Der hintere Kreislauf bildet sich aus der A. basilaris (BA), entstehend aus der Vereinigung der rechten und linken A. vertebrales (VA). Diese gabelt sich in die beiden Aa. cerebri posteriores (PCA) auf, welche durch die Aa. communicantes posteriores (PCoA) beiderseits mit der A. carotis interna verbunden sind.

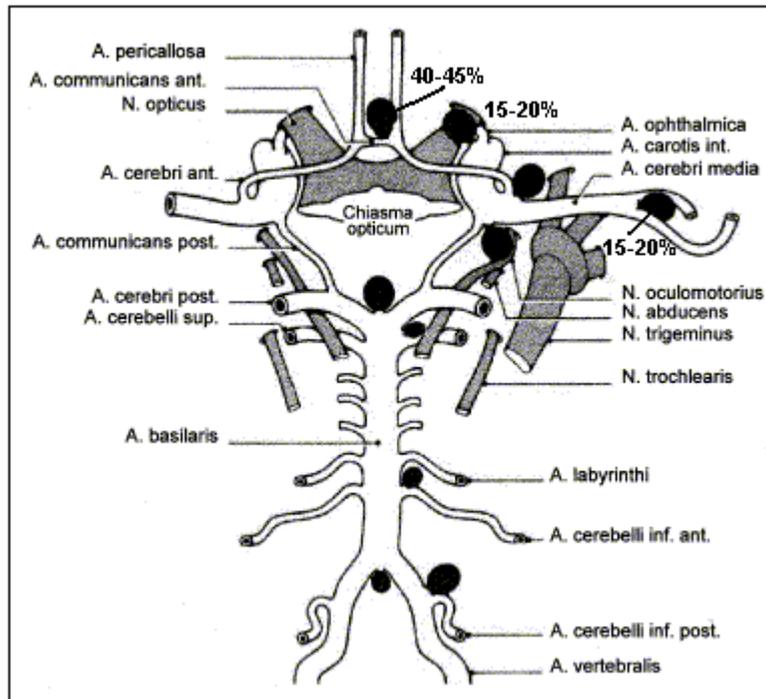


Abbildung 7-6 Schematische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri (Willisii) mit häufigen Prädilektionsstellen von Aneurysmata; modifiziert nach MUMMENTHALER [61]

Reihenfolge der Häufigkeit bezüglich der Lokalisation in absteigender Folge [71]:

- Gabelung der A. communicans anterior mit der A. cerebri anterior
- Bifurkation der A. cerebri media
- A. carotis interna (meist supraklinoidal, seltener im Sinus cavernosus und extradural)
- Gabelung der A. communicans posterior, A. basilaris (Kopf und Gabelung) mit der A. cerebelli inferior anterior, Bifurkation der A. vertebralis mit der A. cerebelli inferior posterior (PICA)

7.1.8. Therapiemöglichkeiten

Bereits im 18. Jahrhundert sind Beschreibungen pathologischer Veränderungen im Sinne eines Aneurysmas in der Literatur zu finden. 1885 wurde erstmals ein intracranielles Aneurysma mit Erfolg durch Ligatur der A. carotis therapiert [45]. Die Carotisligatur stellte in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Operation der Wahl dar [89]. 1931 erfolgte durch DOTT erstmalig die intracranielle Operation eines Aneurysmas mit Hilfe des sogenannten „wrappings“, einer Technik, bei welcher sakkuläre Aneurysmen durch Einhüllen in Muskel mehr Stabilität erhalten sollten. 1937 konnte DANDY durch Anlegen einer metallischen Klammer um den Aneurysmahals, die Gefäßzufuhr unterbrechen. Der zunächst benutzte Silberclip war zur Ligatur unzugänglicher Gefäße entwickelt worden. Später wurden dann Titanclips verwendet [15]. Das sogenannte Clipping avancierte rasch zur Standardversorgung für intracranielle Aneurysmen. In den 70er Jahren wurde in Moskau ein

einschwemmbarer, abtrennbarer Ballon zum Verschluss einer pathologischen Gefäßaussackung benutzt (SERBINENKO). Anfang der 90er Jahre entwickelte GUGLIELMI flexible Platinspiralen (GDC). Diese werden mittels eines Führungsdrahtes über einen dünnen Katheter in das betreffende Aneurysma eingebracht, abgelöst und dauerhaft platziert. Sie sollen über eine Embolisation die Ausschaltung desselbigen bewirken.

Die Aneurysmathherapie wird heute durch zwei Möglichkeiten beherrscht:

- Coiling
- Clipping

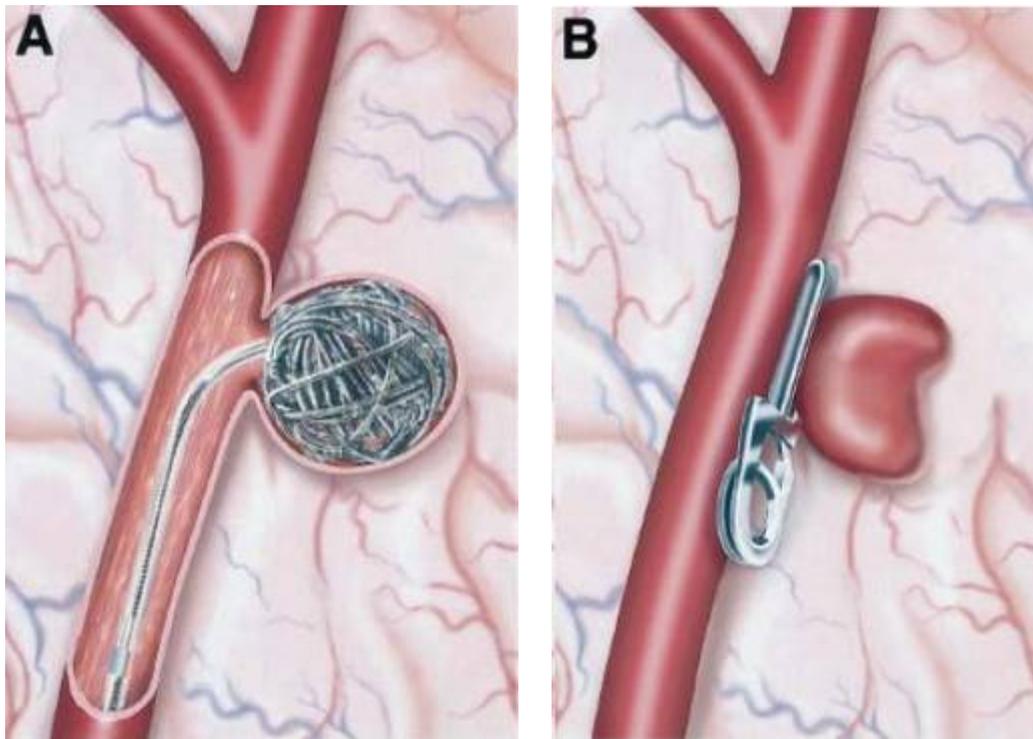


Abbildung 7-7 Schematische Darstellung des Coilings (A) und des Clippings (B) [111]

Während früher der Goldstandard in der chirurgischen Intervention bestand, sind die beiden Therapieformen heute nahezu gleichgesetzt. Es gibt auch Institutionen, innerhalb welcher die endovaskuläre Therapie (EVT) die erste Behandlungsoption darstellt [11], [75]. Als mögliche Komplikationen sind bei der chirurgischen Methode des Clippings, welche eine Eröffnung der Schädeldecke und das direkte Arbeiten am Gehirn notwendig macht, Blutungen, Infektionen, sowie Vasospasmen mit Ischämie und Infarkt zu nennen. Zudem kann sich bei reduziertem Allgemeinzustand und bestimmten Lokalisationen (hinterer Stromkreis), der Eingriff als schwierig erweisen. Bei der EVT ist v.a. die Behandlung breitbasiger Aneurysmen problematisch. Durch elongierte Gefäße können Schwierigkeiten bei der technischen Durchführung auftreten. Problematisch ist zudem eine mögliche

Rekanalisation, welche eine weitere zusätzliche Therapie notwendig machen kann. Auch bei der EVT besteht die Gefahr des Auftretens von Vasospasmen, bedingt durch die Subarachnoidalblutung.

Die „International Subarachnoid Aneurysm Trial-study“ (ISAT-Studie) vergleicht erstmals in einer prospektiv randomisierten Studie die beiden oben genannten Techniken. Beteiligt waren insgesamt 9559 Patienten. Bei 2143 Patienten bestand dabei die Möglichkeit der neurochirurgischen als auch der neuroradiologischen Intervention (1070 zu 1073). Die Studie musste schließlich abgebrochen werden, da bei Nachkontrollen (nach 2 und 12 Monaten) Patienten der endovaskulären Therapiegruppe hinsichtlich Morbidität und Mortalität signifikant bessere Ergebnisse aufwiesen. So erfolgte eine Reduktion des relativen Risikos um 23,9% (absolut 7,4%) [58]. In der 3 Jahre später publizierten ISAT II Studie lag die Rekanalisationsrate in dieser Gruppe jedoch etwas höher. Desweiteren bestand gegenüber den geclippten Aneurysmen eine leicht erhöhte Rezidivblutungsrate (0,6% für das erste Jahr nach Intervention) [59].

Lokalisation sowie Größe des Aneurysmas, genauer gesagt, die Weite des Halses und das Ausmaß des Sackes, sind ausschlaggebende Faktoren, welche Therapieoption eingeschlagen wird.

7.2. SUBARACHNOIDALBLUTUNG (SAB)

7.2.1. Definition und Ätiologie

Bei der SAB kommt es zum akuten Eintritt von arteriellem Blut in den Subarachnoidalraum (SAR). Es handelt sich dabei um einen schmalen Spaltraum zwischen Pia mater und Arachnoidea. Dieser ist an einigen Stellen, z.B. im Bereich der Hirnbasis, zu Zisternen erweitert. Eine aneurysmatische Blutung zeigt in vielen Fällen ein typisches Verteilungsmuster. Betroffen sind die Zisternen, die sogenannte Fissura Sylvii (Sulcus lateralis cerebri) und der Interhemisphärenspalt. Ausgeprägte Blutmengen können zu Einbrüchen in das Ventrikelsystem oder das Hirnparenchym (intrazerebral) führen.

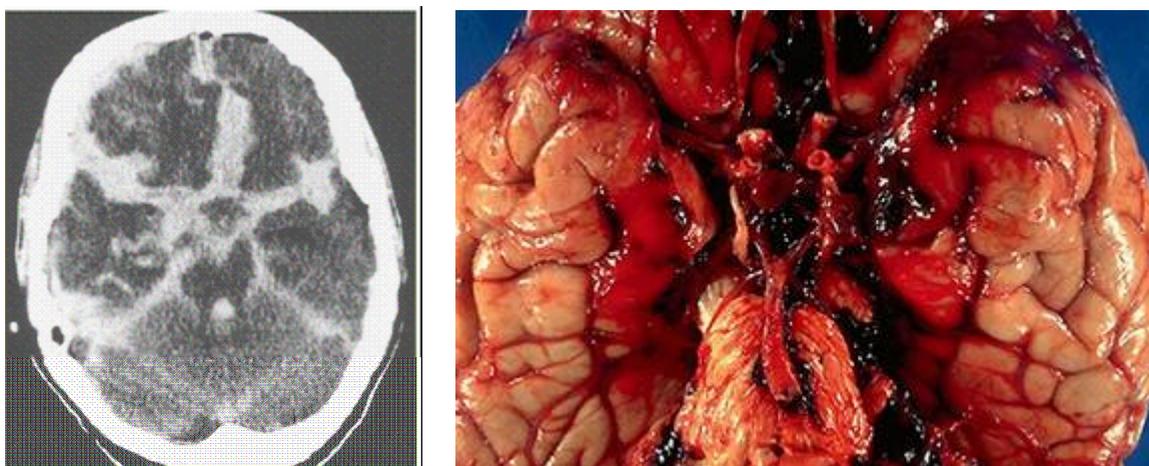


Abbildung 7-8 Links: CT bei ausgedehnter SAB: Hyperdense Darstellung der Einblutung in die basalen Zisternen, die Sylvische Fissur beidseits und den Interhemisphärenspalt (*Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie Homburg*). Vergleichend rechts ein makroskopisches Präparat einer SAB der Hirnbasis [113]

Die häufigste Ursache einer SAB ist die Ruptur eines sakkulären intracraniellen Aneurysmas basaler Hirnarterien (72-95%) [90]. Bei einem Drittel der Fälle treten die Blutungen nach Situationen kurzzeitiger Blutdruckerhöhung (z.B. körperlicher Anstrengung, Defäkation oder Koitus) auf. Aneurysmen können auch spontan - aus einer Ruhesituation - herausrupturieren. Arteriovenöse Malformationen sind die zweithäufigste Ursache einer Subarachnoidalblutung. Selten sind entzündliche Gefäßerkrankungen, oberflächliche Tumore oder traumatische Schädelhirnverletzungen. Dabei sind in aller Regel die Gefäße der Pia mater betroffen und das Ereignis bleibt aufgrund fehlender Raumforderung oft komplikationslos. In ca. 15% der Fälle ist kein Grund für die Blutung zu finden.

7.2.2. Epidemiologie

Bzgl. der Inzidenz einer SAB werden weltweit Unterschiede in verschiedenen Regionen aufgezeigt. Liegt diese z.B. für China bei 2, wurden in Finnland Zahlen von 22 ermittelt [31]. Andere Autoren sprechen von Inzidenzen zwischen 10-12 pro 100 000 Einwohner und Jahr in den meisten westlichen Bevölkerungen. Diese ist über die letzten drei Jahrzehnte stabil

geblieben [58], [68], [109]. Was die Prävalenz der Subarachnoidalblutung betrifft benennt SCHIEVINK anhand von Angiographie- und Autopsiestudien Zahlen, die zwischen 0,5-6% bei Erwachsenen liegen [85]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter einer SAB bei Patienten mit nachgewiesenem Aneurysma liegt zwischen 40 und 69 Jahren [5], [33]. In der randomisierten ISAT-Studie 2002 zeigt sich ein mittleres Erkrankungsalter von 52 Jahren [58], bei BYRNE et al. liegt dieses bei 50,5 und bei der Studie von INGALL und Mitarbeitern bei 49,0 (+/-10) Jahren [5], [35]. Bei der Frage nach einer Abhängigkeit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer SAB bezogen auf das Geschlecht zeigt INAGAWA et al. eine Verschiebung der Geschlechterpräferenz mit zunehmendem Alter. Unter den Patienten älter 60 Jahre weisen Frauen eine höhere Beteiligung als Männer auf, während bei denen jünger als 60 Jahre, das männliche Geschlecht überwiegt [32]. SCHIEVINK kommt zu der Aussage, dass bis zum 50. Lebensjahr mehr Männer, danach mehr Frauen unter den Aneurysmaträgern zu finden seien [85]. Bei folgenden Studien sind Frauen häufiger betroffen [39], [42], [82]. Eine positive Familienanamnese lässt sich bei stattgehabter SAB in 5-20% der Fälle finden [73].

7.2.3. Klinik

Ein plötzlich, „aus dem Nichts heraus“ einsetzender, in seiner Intensität „so stark wie noch nie“ empfundener Vernichtungskopfschmerz, welcher ziemlich bald in einen dumpfen, störenden, diffusen Schmerz übergeht, ist das Kardinalsymptom einer Aneurysmablutung. Er findet sich jedoch nur in ca. der Hälfte der Fälle. Der plötzliche Kopfschmerz kann vor einer Störung der Vigilanz auftreten, wird meist jedoch erst nach dem Wiedererlangen des Bewusstseins beklagt. Zeigt sich die Blutung raumfordernd, so können Zeichen einer Hirndrucksteigerung, wie Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Desorientierung bis hin zu komatösen Zuständen bemerkt werden. Eine transiente Bewusstseinsstörung tritt bei etwa 45% der Patienten auf und kann unterschiedliche Ausprägungen annehmen. Dies hängt maßgeblich mit der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung zusammen. Ein Erklärungsmuster wird in der Steigerung des intracraniellen Druckes und damit einer Annäherung an den arteriellen Druck gesehen, welches eine Reduktion der Gehirnperfusion bewirkt. Im Anschluss an die Minderperfusion kommt es zu einer reaktiven Hyperämie, bei welcher der Patient aus seiner Bewusstlosigkeit erwachen kann. Weiterhin wird diskutiert, ob durch eine Verminderung der Perfusion, Gerinnungsvorgänge besser greifen können und damit die Blutung eher gestoppt werden kann. Zudem kann der erhöhte Druck die Nervenzellen schädigen und somit auch eine Vigilanzstörung bewirken. Bei vielen Patienten lässt sich ein Meningismus, evtl. mit Photophobie beobachten. Bei tief komatösen Zuständen kann dieser jedoch auch nicht nachweisbar sein. Begleitend kann es zu einer vegetativen Symptomatik mit Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch, Hyper- oder Hypotonie sowie

Tachykardie und Tachypnoe kommen. Das Fehlen fokal-neurologischer Symptome wird als charakteristisch bei der Aneurysmablutung angesehen, was im Umkehrschluss jedoch nicht bedeutet, dass diese nicht beobachtet werden können [27]. Kennzeichnend dabei sind neurologische Defizite wie z.B. Hemiparese, Aphasie, epileptische Anfälle, Anosognosia und Amnesie. Letztendlich können ophthalmologische Symptome auftreten, wie z.B. Augenmuskelparesen durch Kompression des äußeren N. oculomotorius, Mydriasis auf der Seite der Blutung, abgeschwächte bis keine Reaktion der Pupillen auf Lichteinfall (Parese des inneren N. oculomotorius) oder selten papillennahe Blutungen. Vermutlich gelangt das Blut aus dem SAR über die Sehnervenscheide in die Retina. Aufgrund „lachenförmiger“ Blutungen kann es dann zum Ausfall des Visus kommen [71]. Dem oben beschriebenen Vernichtungskopfschmerz gehen in ca. 25% der Fälle Perioden mit leichteren Kopfschmerzen voraus. Diese können durch kleine Blutungen, sogenannte „warning leaks“ oder einer plötzlichen Größenzunahme des Aneurysmas verursacht sein [50], [18]. Die Problematik liegt in der möglichen Verkennung dieser Symptomatik als Migräne oder Spannungskopfschmerz mit oft fatalen Folgen.

7.2.3.1. Klinische Beurteilung des Patienten nach Aneurysmaruptur

Zur besseren Beurteilung des Schweregrades einer SAB, wird dieser mit Hilfe einer Skala erfasst. Nach vielen Versuchen der Einteilung in Schweregrade, hat sich letztendlich die von Hunt und Hess bereits 1968 entwickelte Klassifikation, mit zunächst fünf Graden, durchgesetzt. Anhand der Ermittlung seines neurologischen Status wird der Patient einer entsprechenden Kategorie zugeteilt. Diese Graduierung zeigt „prognostische Bedeutung“, denn je „besser der initiale Schweregrad, desto höher die Überlebens- und Heilungschancen“ [71]. Zudem kann er als Hilfestellung für die Auswahl einer geeigneten Therapie dienen. 1974 wurde die bestehende Einteilung durch Hunt und Team um zwei zusätzliche Grade (0 und Ia) erweitert.

Grad	Klinischer Befund
0	Asymptomatisch/inzidentell
I	Leichter Kopfschmerz/Meningismus, kein neurologisches Defizit
Ia	Kein Kopfschmerz/Meningismus, aber neurologisches Defizit
II	Mäßig bis schwerer Kopfschmerz/Meningismus, außer Hirnnervenstörung kein neurologisches Defizit, keine Bewusstseinsveränderungen
III	Somnolenz oder Desorientiertheit und/oder neurologische Ausfälle (gering, fokal)
IV	Sopor, schwere neurologische Ausfälle, vegetative Störungen, Schmerzreaktion erhalten
V	Koma, Strecksynergismen, moribunder Patient, beginn. Enthirnungsstarre

Tabelle 7-1 Klinische Stadieneinteilung der akuten SAB nach Hunt und Hess

7.2.4. Diagnostik

Es ist von großer Wichtigkeit eine SAB zu diagnostizieren, da eine unbehandelte Blutung in aller Regel einen schweren Verlauf nimmt. Um Folgeschäden zu vermeiden ist es notwendig, Frühsymptomaten zu erkennen. Akut auftretende heftigste Kopfschmerzen bzw. eine einseitige Okkulomotoriusparese sollten immer an eine mögliche Aneurysmaruptur denken lassen und entsprechend eine notfallmäßige diagnostische Abklärung nach sich ziehen. Differentialdiagnostisch sollte an Migräne, Meningitis und Zervikalgie gedacht werden.

7.2.4.1. Cranielle Computertomographie (cCT)

Die CT nimmt in der Diagnostik der SAB den höchsten Stellenwert ein. Das Prinzip der Computertomographie wurde 1968 von HOUNSFIELD und CORMACK entwickelt. 1971 konnte die erste cranielle CT gefahren werden, welche zur damaligen Zeit noch mehr als fünf Minuten pro Schicht beanspruchte. Der Mechanismus der cCT funktioniert über unterschiedliche Schwächungsgrade der Röntgenstrahlen aufgrund unterschiedlicher Dichtewerte der entsprechenden Strukturen. Die unterschiedlichen Dichtewerte werden anhand von Hounsfield-Einheiten (HE) bewertet. Luft hat dabei -1000, Wasser 0 und Knochen 1000 HE. Insgesamt ist eine Unterscheidung von 2000 verschiedenen Dichtewerten mit Abbildungen in 20 Graustufen möglich. Zur Beschreibung der dargestellten Graustufen werden die Begriffe hypo-, iso- und hyperdens benutzt. Eine frische Blutung und die Anwesenheit von Hämoglobin stellen sich hyperdens dar (zwischen 56-76 HE). Die graue Hirnsubstanz hat ungefähr 39 und die weiße ca. 32 HE. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer sogenannten Fenstereinstellung, dabei erfolgt eine Festlegung des Dichtewertebereiches, in welchem die 20 Graustufen dargestellt werden sollen. Aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit und hohen Sensivität ist die cCT nach wie vor die erste diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf eine SAB. Laut SCOTTI et al. und VAN GIJN et al. liegt die Sensivität für das Auffinden einer Blutung bei 85-100 % [91], [100]. Entscheidend hierbei ist jedoch das Alter der Blutung zum Zeitpunkt der Tomographie. Je kürzer das Zeitintervall zwischen Ereignis und Untersuchung, desto höher die Chance, freies Blut nachzuweisen. Liegt die Sensivität innerhalb der ersten 12 Stunden nach dem Blutungsereignis noch bei bis zu 98%, fällt sie am dritten Tag auf 75% und beträgt nach sieben Tagen bereits nur noch ca. 50%. Nach 14 Tagen werden noch 30%, nach drei Wochen fast keine der vorangegangenen Blutungen nachgewiesen [64], [99]. In bestimmten Fällen können durch diese Art der Bildgebung - über das Ausmaß und die Lokalisation der Blutung - bereits Rückschlüsse auf die Lokalisation des Aneurysmas getroffen, sowie eine Zuordnung neurologischer Ausfallserscheinungen vorgenommen werden. Von außerordentlicher Wichtigkeit ist die cCT im Rahmen nachfolgender Verlaufskontrollen zum Ausschluss von Hirnödemen, Blutungsrezidiven, Liquorresorptionsstörungen oder einer

sekundären Infarktausbildung durch Spasmen. Initial sollte keine Kontrastmittelgabe erfolgen, da durch ein entsprechendes Enhancement in den Zisternen nur schwer von einer Einblutung unterschieden werden kann. Die cCT ist schnell und ökonomisch durchzuführen und ermöglicht eine bessere Überwachungsmöglichkeit der Vitalparameter des Patienten als vergleichsweise bei der MRT. Probleme bei der Diagnose können durch nur geringe Blutmengen („warning leaks“) bzw. Überlagerungen der hinteren Schädelgrube entstehen. Als ergänzende Untersuchung kann eine CT-Angiographie (CTA) durchgeführt werden.

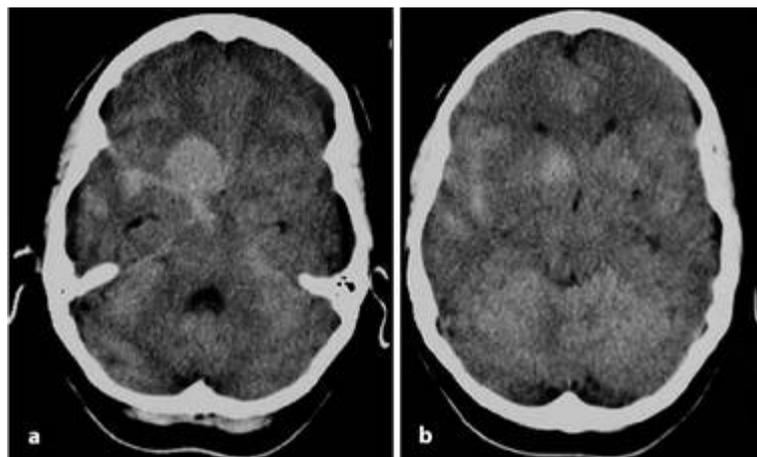


Abbildung 7-9 CT bei SAB **(a)** mit bereits sichtbarem Aneurysma der A. cerebri media; **(b)** ödematöse Schwellung, v.a. im Bereich der rechten Inselzisterne; *Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*

7.2.4.2. Lumbalpunktion (LP)

1891 gelang QUINKE erstmalig die Diagnose einer SAB im Rahmen der Lumbalpunktion und auch heute noch wird diese hochsensitive Methode zur Diagnosefindung eingesetzt. Die Möglichkeit falsch-negativer Ergebnisse bei der cCT liegt bei bis zu 3% [72]. Daher sollte eine Liquorpunktion durchgeführt werden, wenn mittels der Tomographie kein sicherer Nachweis gelingt, der Patient aber entsprechende klinische Symptome aufweist, insbesondere da eine übersehene SAB weitreichende Folgen mit sich bringt. Die Entnahme von Liquor im Rahmen der Lumbalpunktion bietet eine hohe Sensivität und liefert Ergebnisse mitunter bereits schon nach wenigen Minuten. 95% aller Patienten mit SAB weisen einen blutigen Liquor auf [71]. Zeigt sich die Probe „wasserklar“, so kann eine SAB innerhalb der letzten 2-3 Wochen ausgeschlossen werden [18]. Bei massiven Blutungen kann das Liquoreiweiß auf das Zehnfache der Norm ansteigen (normale Relation Blut-/Liquoreiweiß 200:1). Anhand der Beurteilung des gewonnenen Materials sind zudem Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Blutung möglich. Bei frischer Blutung ist der Liquor massiv blutig. Sind mehr als drei Stunden nach der Blutung vergangen, zeigt sich nach Zentrifugation ein xanthochromer Überstand aufgrund des Zerfalles der Erythrozyten (oder starkem Anstieg der Proteinkonzentration). Ab vier Stunden nach Blutungsereignis gelingt der zytologische Nachweis von Siderophagen (hämosiderinspeichernder Erythrozyten und Ferritin), diese bleiben über Monate nachweisbar [67]. Das gleichzeitige Vorfinden von hämosiderinhaltigen

Makrophagen und frischen Erythrozyten beweist eine Sickerblutung. Jedoch besteht dabei auch die Möglichkeit falsch-negativer Befunde [67]. Ebenso sind Artefakte durch iatrogene Verletzungen möglich und durch die „3-Gläser-Probe“ nicht sicher auszuschließen.

7.2.4.3. Magnetresonanztherapie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomographie werden Schnittbilder in frei wählbaren Raumrichtungen, ohne Einsatz von Röntgenstrahlung erzeugt. Jedes Proton (und auch Neutron) weist einen Eigendrehimpuls (Kernspin) auf. Dieser bewirkt am Kern ein magnetisches Dipolmoment. Im menschlichen Körper sind Wasserstoffprotonen am häufigsten und werden daher zur Messung genutzt. Helligkeitsunterschiede (Bildkontraste) entstehen zum einen durch die unterschiedliche Beschaffenheit der verschiedenen Gewebe und einer damit unterschiedlichen Suszeptibilität, zum anderen durch die Sequenzparameter und -typen. Ist die Sequenz T1-gewichtet, so erscheint Fett hyperintens und Flüssigkeit hypointens. Bei einer T2-gewichteten Sequenz ist Flüssigkeit hyperintens. Bei der PDW (Protonendichte-Gewichtung) ist der Einfluss der T1 und T2 minimal. Gewebe mit hoher Dichte zeigen ein helles Signal (so z.B. Wasser), während Gewebe mit geringer Dichte dunkel erscheinen (Luft).

Die wichtigste Sequenz in der Diagnostik einer akuten SAB ist die FLAIR-Sequenz. Hier werden durch den Einsatz von Sättigungsimpulsen vor der Anregung die Signale bestimmter Gewebe, wie Wasser unterdrückt. Dadurch kommen die restlichen Gewebe und auch Blut und Proteine stärker zur Geltung. NOGUCHI et al. postulieren, dass T1 und T2 gewichtete SE-Sequenzen nicht geeignet sind, um akute Blutungen in den Subarachnoidalraum sicher aufzuzeigen [64]. Während in der T1-Wichtung kein Nachweis erfolgen kann, werden in der T2-Wichtung erhöhte Blutkonzentrationen im Subarachnoidalraum hyperdens dargestellt. Dann jedoch kommt es zu einer Vermischung mit dem Liquor und dadurch ist keine Differenzierung zwischen Blut und Liquor möglich. Neue Sequenzen, wie z.B. die PDW¹ und die FLAIR² zeigen jedoch eine gute Nachweismöglichkeit der SAB, so dass die Detektion von Blut nun auch in der Frühphase möglich ist [9], [40]. Ein Nachteil ist jedoch die längere Untersuchungszeit. Mit Fast- bzw. Turbo-FLAIR-Sequenzen versucht man dem zu begegnen, jedoch mit der Problematik, dass es leichter zu Artefakte aufgrund von Pulsationen, v. a. im Ventrikelbereich (Liquorfluss) und den basalen Zisternen (venöser Fluss) kommt. Liegt eine Blutung länger als 5 Tage zurück, erweist sich die MRT klar als

¹ Bei der PDW kommt es durch eine erhöhte Proteinkonzentration zu einer Verkürzung der T1-Zeit. Dies bewirkt eine Signalerhöhung, während Liquor und Zisternen hypo- bis isodens bleiben (sollten), damit erfolgt eine Zunahme der Sensivität.

² Bei der FLAIR findet ein Unterdrückung von Flüssigkeiten mit Hilfe des 180° Inversionspuls statt, dann erfolgt ein Spin-Echo, damit wird eine starke T2-Wichtung erreicht und in der Folge stellt sich eine Einblutung hyperintens dar.

bessere Methode. Dies zeigen WIESMANN et al. in ihrer Vergleichstudie - cCT versus FLAIR (Sensivität 45 zu 100%) [107].

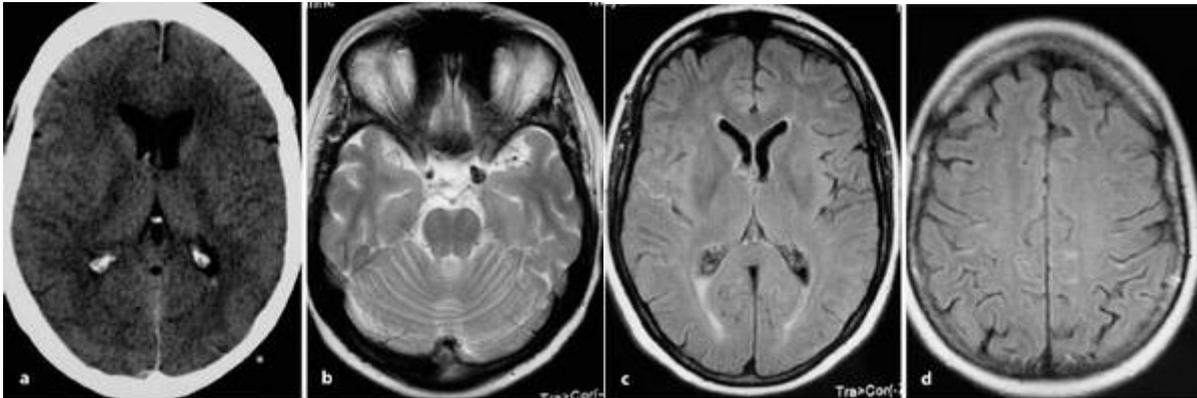


Abbildung 7-10 68-jähriger Patient mit typischer Klinik bei SAB. Bildgebung nach vier Tagen (a) nur noch geringer Nachweis einer Blutansammlung in bd. Hinterhörnern der Seitenventrikel als Hinweis auf eine stattgehabte SAB im CT (b) MRT mit Darstellung eines Aneurysmas am Abgang der PCoA (Signalauslöschung) (c, d) FLAIR-Sequenzen mit Nachweis des subarachnoidalen Blutes sowie Blutspiegel in den Hinterhörnern (*Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*)

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung intracranieller Gefäßpathologien ist die MR-Angiographie (MRA). Als nicht invasives Verfahren stellt die MRA (bis zu einem gewissen Grad) eine Alternative zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) dar. Neue Entwicklungen werden in Zukunft sicher dafür sorgen, dass Abbildungsqualität und Datenakquisition deutlich verbessert und beschleunigt werden [110]. Die Nachweisgrenze hängt wesentlich von der Größe des Aneurysmas ab. Beträgt der Durchmesser >6mm, liegt die Sensivität bei mehr als 95%, bei einem Durchmesser <5mm jedoch unter 56% [104]. Eine Durchsicht der Rohdaten ist notwendig und kann u.U. helfen auch kleine Aneurysmen zu finden.

Prinzipiell können drei verschiedene Methoden zur angiographischen Darstellung verwendet werden:

1. Time-of-flight-(TOF)-Angiographie (so genannte Flugzeitmethode)
2. Phasenkontrastangiographie (PC-MRA)
3. Kontrastmittelunterstützte Angiographietechnik (contrast-enhanced-ce-MRA)

TOF-Angiographie

Hier werden Protonen des untersuchten Volumens in sehr kurzen Zeitabständen angeregt. Damit bleibt für die Relaxation nicht ausreichend Zeit. Infolge sendet das stationäre Gewebe nur wenig Signale. Die Protonen des einströmenden Blutes jedoch, wirken als endogenes Kontrastmittel und bringen ein starkes Signal. Über eine Maximum-intensity-Projektion (MIP) wird dann ein angiographieähnliches Gefäßbild errechnet. Es besteht die Möglichkeit von

2D- und 3D-Verfahren. Bei dem 2D-Verfahren wird eine „hohe Signalausbeute“ dadurch erreicht, dass jede der Einzelschichten Eintrittsschicht ist. Von Nachteil zeigt sich die lange Untersuchungsdauer und eine relativ hohe Schichtdicke (ca. 2-3 mm). Bei der 3D-TOF-MRA sind die Einzelschichten dagegen von einer geringeren Dicke und zeigen gleichzeitig eine höhere Ortsauflösung. Dies bewirkt, dass im gleichen Aquisationszeitraum größere Volumina gemessen werden können.

Phasenkontrastangiographie

Stationäres Gewebe zeigt bei einer Hochfrequenz-Anregung und einem Impuls mit umgekehrten Vorzeichen keinen „Phasenfehler“. Hingegen kommt es bei fließendem Blut während der Datenakquisition nach Dephasierungs- und Rephasierungspuls zu einem "Phasenfehler". Dieser lässt sich abbilden, wobei er proportional zur Flussgeschwindigkeit des Blutes ist und daher zur Geschwindigkeits- und Richtungsbestimmung genutzt werden kann. Entsprechend der gewählten Empfindlichkeit für den "Phasenfehler", dem velocity encoding (VENC), können Gefäße unterschiedlicher Geschwindigkeit (Arterien, Venen) dominant dargestellt werden. Durch die Schaltung mehrerer Dephasierungs-/Rephasierungspulse hintereinander ergeben sich jedoch relativ lange Scanzeiten.

Kontrastmittelunterstützte MR-Angiographie (ceMRA)

Grundlage der ceMRA ist die T1-Zeitverkürzung des Blutes durch Kontrastmittel (KM)-Gabe und der damit verbundene Signalanstieg des Blutes. In der Regel erfolgt das Kontrastmitteltiming über eine Testbolusapplikation und Transitzeitbestimmung. Die zur Verfügung stehenden und zugelassenen MR-KM basieren auf Gadolinium-Chelaten. Ihr Wirkprinzip beruht auf der Verkürzung der T1-Relaxationszeit des Blutes und dem damit verbundenen Signalanstieg in T1-gewichteten Sequenzen. Die für die MRA derzeit zugelassenen Präparate sind ausschließlich extrazelluläre KM und verteilen sich nach venöser Applikation rasch im Gefäßsystem und Extrazellularraum. Sie zeichnen sich durch eine exzellente Verträglichkeit und sicheres Handling aus. Wechselwirkungen mit dem Schilddrüsenstoffwechsel und bei Nierenerkrankungen bestehen nicht. Neuere KM wie z.B. Gadovist® (Gadobutrol) oder Multihance® (Gadobensäure), ermöglichen zudem, durch veränderte physikochemische Eigenschaften neben der Reduktion der KM-Menge, auch eine deutlich verbesserte Bildqualität der MR-Angiogramme. Gadovist® ist derzeit das einzige MRT-Kontrastmittel, welches die allgemeine Zulassung für die MRA hat. Als Variante kann eine dynamische ("time-resolved") MR-Angiographie mit der schnellen Wiederholung von Einzelmessblöcken durchgeführt werden. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, neben der einfachen Handhabung, die Erfassung mehrerer KM-Phasen zur Beurteilung des Vaskularisierungsgrades einer Läsion. Vorteil der ceMRA ist die fehlende Anfälligkeit für

Strömungs- und Bewegungsartefakte. Nachteilig ist die durch die schnelle Datenakquisition begrenzte Ortsauflösung im Vergleich zu den nativen TOF-Techniken und der DSA.

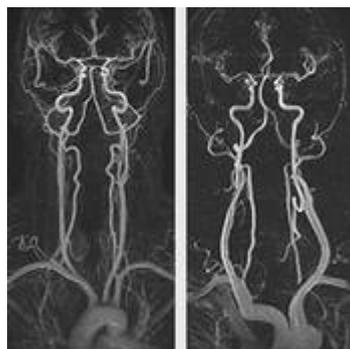


Abbildung 7-11 ceMRA; *Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*

7.2.4.4. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Schon 1543 schilderte VESALIUS in seinem Werk „De humani corporis fabrica“ die Anatomie der zerebralen Gefäße [101]. 1927 beschrieb MONIZ die Möglichkeit der Diagnostik zerebraler Gefäße (und damit auch pathologischer Aussackungen) anhand einer röntgenstrahlunterstützten Gefäßdarstellung [112]. Der endgültige Durchbruch gelang im Jahre 1953 durch die Katheterangiographie mit Hilfe der Seldinger-Technik. Zunächst wird mit Hilfe eines Trokars und der entsprechenden Kanüle perkutan eine Arterie (i.d.R. die A. femoralis) punktiert. Dann wird ein strahlenundurchlässiger Führungsdraht an die gewünschte Stelle vorgeschoben. Dieser wird bei entsprechender Platzierung durch einen Katheter ersetzt. Eine variable Katheterspitze kann den jeweiligen anatomischen Gegebenheiten entgegenkommen. Die DSA ist Standardmethode und der MRA und CTA derzeit noch überlegen [21]. Durchgeführt wird diese als sogenannte 4-Gefäß-Darstellung (zerebrale Panangiographie). Zu Beginn werden sogenannte „Leerbilder“ angefertigt, anschließend mit Hilfe von Kontrastmittel und Röntgenstrahlung verschiedene Serienbilder erstellt. Durch digitale Subtraktion besteht die Möglichkeit, das arterielle Gefäßsystem ohne störende Überlagerungen durch Schädelknochen darzustellen. Besondere Entwicklungstechniken, die innerhalb weniger Sekunden Bilder zur Verfügung stellen, ermöglichen die Beurteilung derselben noch während der Untersuchung. Ergänzend können 3D-Rotationsserien und Aufnahmen nach Kompression durchgeführt werden. Damit eine überlagerungsfreie Darstellung gelingt, ist es notwendig, dass sich der Patient so wenig wie möglich bewegt. Abhängig von der Compliance des Patienten besteht daher bei einer DSA zu Diagnosezwecken die Wahl zwischen einer Regional- oder Allgemeinanästhesie. Bei der interventionellen Angiographie ist die Bewegungslosigkeit des Patienten dagegen unabdingbar.

Mit Hilfe der DSA wird versucht, das Aneurysma sicher nachzuweisen und zu beurteilen. Die Methode erlaubt vor Therapie, sich einen genauen Eindruck von Lage und Morphologie der pathologischen Gefäßaussackung zu verschaffen. So müssen Form und Weite des Halses

beurteilt und auch evtl. Gefäße, die aus dem Aneurysma entspringen, berücksichtigt werden. Der Zustand vorgeschalteter Arterien, sowie der Zugangsweg generell, ist bei der endovaskulären Therapie entscheidend. Die bei der DSA gewonnenen Informationen sind wichtige Kriterien, die eine anschließende Entscheidung bzgl. der Behandlung bedingen. Der schnelle Nachweis der Blutungsquelle ermöglicht eine frühzeitige Therapie, um eine Rezidivblutung zu vermeiden. Vorzüge der DSA liegen in einer hohen Sensitivität (bei ca. 10% ergeben sich falsch negative Befunde) und einer schnellen Verfügbarkeit der Bilder, welche zusätzlich eine Nachbearbeitung ermöglicht. Nachteilig ist die Strahlenbelastung für Patient und Personal, gewisse ökonomische Faktoren (mehr Personal, Zeitfaktor), sowie die potentielle Gefahr von Komplikationen (v.a. thrombembolische Ereignisse mit möglichen neurologischen Ausfällen oder Infektionen). Sicherlich trägt dabei die Erfahrung und die Wahl entsprechenden Materials zur Verminderung bei [21].

Die folgenden Abbildungen zeigen nochmals „auf einen Blick“ unterschiedliche Möglichkeiten der Darstellung eines Aneurysmas:

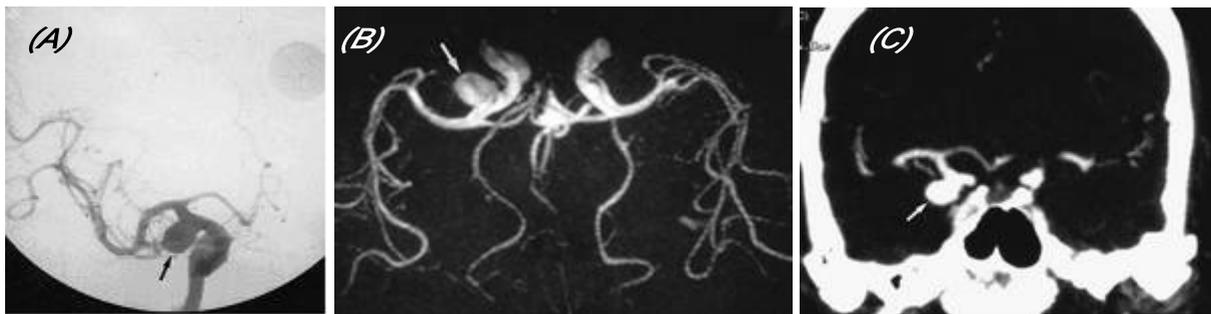


Abbildung 7-12 Ca. 5x7 mm großes Aneurysma der rechten A. carotis interna, dargestellt mit Hilfe DSA (A), MRA (B) und CTA (C) [104]

7.2.4.5. Transcranielle Dopplersonographie (TCD)

Die Technik der transcraniellen Dopplersonographie reicht noch nicht aus, um als alleinige Methode für die Darstellung eines Aneurysmas zu dienen. Eine 3D-Darstellung ist möglich, jedoch ist die Auflösung mangelhaft (Artefakte, Reichweite). Der derzeitige Nutzen dieser Anwendung liegt innerhalb der Abklärung von Vasospasmen.

7.2.5. Primärtherapie

Die primäre Behandlung hängt davon ab, in welchem klinischen Zustand sich der Patient befindet. Grundsätzlich erfolgt diese unter intensivmedizinischer Überwachung. In Anbetracht einer hohen Frühletalität (in der initialen Phase nach SAB 70% der Fälle) und Rezidivblutungsrate, sollte die Versorgung der Blutungsquelle frühestmöglichst erfolgen. KASSEL et al. beschreiben ein maximales Risiko einer Nachblutung von 4% innerhalb der ersten 24 Stunden und von 1-2% pro Tag innerhalb der nächsten 4 Wochen. In den

folgenden 9-12 Monaten komme es dann zu einer langsamen Senkung des Risikos mit Erreichen einer gewissen Stabilität (2-3% pro Jahr) [43].

7.2.5.1. Initiale Therapie

Zunächst ist es wichtig, den Patienten durch geeignete Medikamente zu analgesieren und zu sedieren. Weiterhin erfolgt eine antihypertensive Therapie und die Senkung des intracraniellen Druckes. Hohe initiale Blutdruckwerte sind ein Risiko für eine weitere Ruptur. Es ist daher sinnvoll, diese durch gezielte Medikation (i.d.R. Nimodipin als Calcium-Antagonist) auf einen systolischen Zielwert von ca. 140-160 mmHg zu senken. Dabei ist zu beachten, dass niedrige systolische Werte eine ausreichende zerebrale Perfusion nicht gefährden.

7.2.5.2. Nachsorge

Aufgrund der SAB und der anschließenden Ausbildung eines Hirnödems, kommt es zu einer vermehrten Raumforderung. Der Hirndruck muss deswegen kontinuierlich überwacht werden. Zeigen sich klinische Zeichen eines erhöhten Druckes, wie z.B. Emesis, Veränderungen der Vigilanz im Sinne zunehmender Bewusstseinsstörungen oder Pupillenstörungen, sollte der Patient kontrolliert hyperventiliert und mit entsprechenden Medikamenten (Mannitol) versorgt werden. Bei ausgeprägten Blutansammlungen in den basalen Zisternen, kann es in 15-20% der Fälle zu einer Passage- oder Resorptionsstörung des Liquors, mit der Ausbildung eines Hydrozephalus malresorptivus kommen. Dieser führt zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz. Die Therapie besteht in einer sofortigen Entlastung durch Gewährleistung des Liquorabflusses mittels Katheter bzw. – wenn der Hirndruck weiterhin erhöht bleibt – einer Shuntanlage. Das ausgetretene Blut und dessen Abbauprodukte können die Piaarterien einem Reiz aussetzen, aufgrund dessen die Tunica muscularis kontrahiert und ein Vasospasmus resultiert. Zudem werden durch eine lokale Gefäßwandschädigung Prostaglandine und andere vasoaktive Stoffe frei, die sympatogen wirken und einen Vasospasmus erzeugen. Dieser beginnt gewöhnlich am 3. bis 4. Tag nach der Blutung und ist nach ca. sieben Tagen abgeklungen. In seltenen Fällen wurde auch eine längere Dauer (bis zu 3-4 Wochen) beobachtet. Bleibt der Vasospasmus länger bestehen, besteht die Gefahr der Chronifizierung, es kommt zu morphologischen Veränderungen im Bereich der Gefäßwand, da diese dauerhaften Konstriktionen unterliegt [71]. Die Folgen sind fatal und reichen vom Apoplex bis hin zum Exitus [42]. Oft entsteht „parallel“ zum Spasmus in den umgebenden arteriellen Gefäßen eine verminderte Perfusion (evtl. auch herabgesetzte Hirnperfusion) mit der Folge eines Hirnödems, einer lokalen Gewebsazidose und dem Verlust der Autoregulation (Anstieg ICP), was sich negativ auf die Prognose des Patienten auswirkt.

7.2.6. Prognose

Die Prognose einer stattgehabten SAB hängt im wesentlichen von der Lokalisation des rupturierten Aneurysmas, dem Ausmaß der Blutung, der Ausprägung der initialen Bewusstseinsstörung, dem Alter und klinischen Zustand des Patienten und dem Auftreten von Folgekomplikationen ab. Trotz erheblicher medizinischer Fortschritte bleibt die SAB nach Aneurysmaruptur ein klinischer Notfall mit hoher Morbidität und Mortalität. So wird angenommen, dass 1/3 der betroffenen Personen bereits vor Eintreffen in die Klinik versterben, von den Überlebenden stirbt 1/3 während des Krankenhausaufenthaltes, 1/3 bleibt dauerhaft behindert und nur bei den übrigen Patienten gelingt eine vollständige Heilung ohne körperliches oder geistiges Defizit [63]. SÄVELAND et al. benennen ein ca. 20%iges Morbiditäts- und Letalitätsrisiko bei initialer Blutung, welches sich durch entsprechende Komplikationen um 5% erhöhe [82]. RAABE spricht von einer Mortalitätsrate von 50-60% innerhalb der ersten 30 Tage nach Blutung und bleibenden Behinderungen bei 50% [74]. Grundsätzlich besteht bei therapierten Patienten nach stattgehabter SAB das Risiko einer Rezidivblutung. Diese ist jedoch sehr niedrig (0,16-0,2%) [59].

8. PATIENTEN UND METHODE

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Datenerfassung. Verwendet wurden die Angaben von Patienten, welche im Zeitraum Februar 2000 bis Dezember 2006 in der Neuroradiologie der Uniklinik Homburg mit der Diagnose intrazerebrales Aneurysma, durch eine endovaskuläre Therapie behandelt wurden. Als Grundlage der Datenerhebung dienten Angiographieprotokolle und -bilder, Arztbriefe, radiologische Verlaufsbefunde und im Bedarfsfall archivierte Patientenakten.

Die Universität Homburg hat ein überregionales Einzugsgebiet, mit einem großen Anteil an Hochrisiko-Aneurysmen.

Insgesamt wurden 383 Aneurysmen in die Untersuchung einbezogen. Nicht bei jedem der geprüften Fälle war jedoch eine Durchführung der EVT möglich. Bei 22 von 383 Patienten musste diese aus unterschiedlichen Gründen abgebrochen werden. Ungünstige anatomische Gegebenheiten oder bestimmte Konfigurationen der Aneurysmata, verhinderten das Einbringen bzw. die sichere Verankerung der Platinspiralen. Waren die Aussackungen sehr breitbasig, bestand die Gefahr, dass sich die eingebrachten Coils in das Trägergefäß zurückdrängten und dieses verlegten. Ungünstige Abgangsverhältnisse der Gefäße konnten die technische Durchführung verhindern, z.B. indem eine Passage des Mikrodrahtes am Aneurysma vorbei nicht möglich war. 6 der 22 Coilversuche wurden im Anschluss einer weiteren chirurgischen Therapie zugeführt.

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle Patienten mit:

Stattgehabter SAB aufgrund

mindestens eines zerebralen Aneurysmas der Hirnarterien, unabhängig von Lokalisation und Größe (auch sogenannte Gigant-Aneurysmen, also solche, die größer als 2,5 cm waren, waren integriert)

Es ergab sich eine Studienpopulation von n=361. Der Frauenanteil betrug 70,4%. Das Durchschnittsalter lag bei 52,8 Jahren. Die Daten wurden auch getrennt nach symptomatischen und asymptomatischen Aneurysmen ausgewertet. So entstanden 2 Subpopulationen (151 inzidentelle, 210 rupturierte Aneurysmen).

8.1. BILDGEBUNG UND THERAPIEENTSCHEIDUNG

Bei Diagnose einer stattgehabten SAB (cCT, MRT und/oder LP), erfolgte durch die Kliniken der Neurochirurgie oder Neurologie eine Zuweisung des Patienten zum Zwecke eines Aneurysmanachweises. Soweit es der klinische Zustand des Patienten erlaubte, wurde schnellstmöglich eine 4-Gefäß-Angiographie durchgeführt. Diese bildete die Grundlage für eine weitere Therapieplanung. Anhand der bisher gewonnenen Informationen wurde gemeinsam mit den Kollegen der Neurochirurgie ein weiteres Vorgehen festgelegt. Damit war eine individuelle, auf den jeweiligen Patienten zugeschnittene Therapie möglich. Zeigte sich die DSA negativ, wurde nach der Spasmusphase - also ca. nach dem 7. Tag - nochmals eine Kontrollangiographie durchgeführt.

8.2. TECHNIK DER ENDOVASKULÄREN THERAPIE UND EMBOLISATIONSMATERIALIEN

Nach Lagerung des Patienten in Rückenlage und Einleitung der Intubationsnarkose erfolgt unter sterilen Bedingungen die Punktion der A. femoralis und das Einbringen einer sogenannten 5-F-Gefäßschleuse. Ein Katheter (Envoy 5 F) wird mit Hilfe eines Mikrodrahtes in die A. carotis interna bzw. die VA gelegt und dann unter Durchleuchtung in das Aneurysma platziert. Nun müssen entsprechend der Größe des bzw. der Aneurysmen die Coils eingebracht werden. Hinsichtlich der Spiralen gibt es unterschiedliche Sorten, die sich bzgl. Weichheitsgrad, Stärke, Form und Größe unterscheiden. Sie werden von verschiedenen Firmen vertrieben. Die Lage des Coils wird mittels DSA-Sequenzen überprüft. Liegt der Coil gut, wird er elektrolytisch abgelöst. Nachfolgend ist eine solche Spirale schematisch dargestellt.

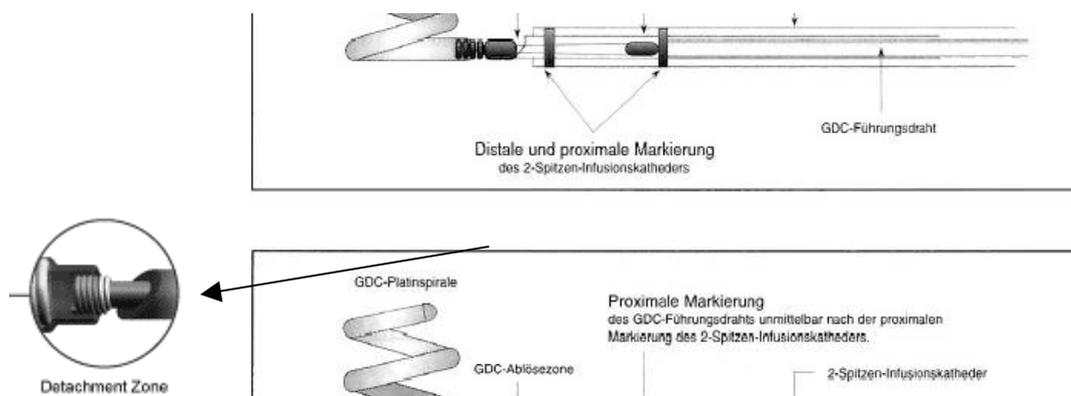


Abbildung 8-1 GDC Platinspirale und elektrolytische Ablösestelle im Detail; mit freundlicher Genehmigung der Firma Boston Scientific

Im Anschluss werden noch bestehende Hohlräume der Gefäßaussackung mit kleineren Spiralen ausgefüllt. Ziel ist es, das bestehende Lumen vollständig zu okkludieren. Zur Beurteilung der Verschlussrate wird abschließend erneut eine DSA-Sequenz durchgeführt.

Ist das Aneurysma entsprechend verschlossen, werden Katheter und Schleuse entfernt. Desweiteren wird der Patient für die folgenden zwei Tage vollheparinisiert (Activated clotting time (ACT) 2-2,5fach). Danach wird auf ASS 100 oral umgestellt, dies wird zunächst für sechs Monate - bis zur ersten Nachkontrolle - verordnet.

Folgende Coilarten wurden in dieser Studie verwendet:

- „bare platinum“ 2D (Firmen *Boston*, *Micrus*, *ev3* und *Dendron*)
- „bare platinum“ 3D-Coils (Firmen *Micrus* und *Boston*)
- 360°-Coils (Firma *Boston*)
- oberflächenmodifizierte Coils, darunter fielen „Matrix[®]“ der 1. Generation (Firma *Boston*), „Cerecyte[®]“ (Firma *Micrus*), „Tetris[®]“ und „Nexus[®]“ (Firma *ev3*)

Herkömmliche Platinspiralen können eine zwei- oder dreidimensionale Form besitzen. Während 2D-Coils in Geldrollenform vorliegen, bilden die 3D-Coils ein Körbchen aus, wodurch eine bessere „Bepackung“ gewährleistet werden soll. Das Körbchen entsteht durch eine abwechselnde „large-loop-small-loop“ Konfiguration.



Abbildung 8-2 2D-Coil (links) und 3D-Coil (rechts); mit freundlicher Genehmigung der Firma *Boston Scientific*

Bei dem 360°-Coil der Firma *Boston Scientific* soll eine zweidimensional angelegte Schleife, welche am Ende des Coils platziert ist, das Einlegen in das Aneurysma erleichtern und gleichzeitig verhindern, dass vorstehende Schlingen in das Trägergefäß hineinragen. Insbesondere jedoch soll diese Schleife eine gute Verschlussrate am Aneurysmahals erzielen und hier die Rekanalisation verhindern.



Abbildung 8-3 360°GDC; mit freundlicher Genehmigung der Firma Boston Scientific

Der „Tetris-Coil“[®] der Firma *ev3* weist eine nach unten kegliche Konformation auf. Diese soll gewährleisten, dass sich bereits der primär eingelegte Coil optimal platziert. Als einzige der Spiralen besitzt er die sogenannte Nitinol Technik (bessere Stretch-Resistenz, geringere Coilkompaktierung).

Neben den Platinspiralen, die aufgrund ihrer Form einen besseren Verschluss des Aneurysmas bewirken sollen, gibt es oberflächenmodifizierte Coils. Diese sind Spiralen, die entweder über eine besondere Beschichtung oder spezielle Filamente eine Narbenbildung beschleunigen sollen. Der Hydrocoil der Firma *Microvention* ist ein Beispiel für einen speziell beschichteten Coil, welcher durch Kontakt mit Flüssigkeit – in diesem Falle Blut – an Volumen zunimmt und dadurch eine Abdichtung mit entsprechend besserer Verschlussrate bewirken soll.

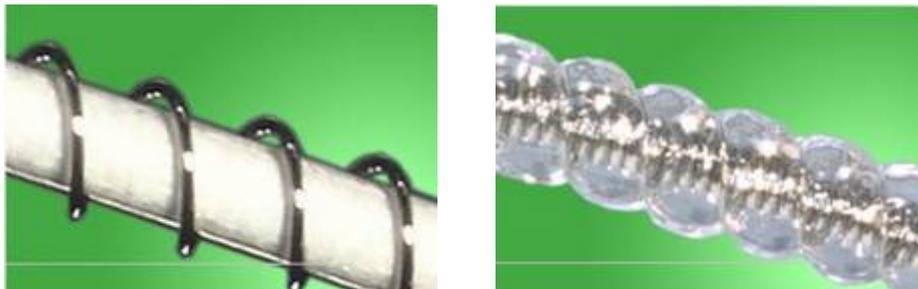


Abbildung 8-4: Die linke Abbildung zeigt einen Hydrocoil vor, die rechte Abbildung einen Hydrocoil nach Expansion; mit freundlicher Genehmigung der Firma *Microvention*

Der „Cerecyte“[®]-Coil“ der Firma *Micrus* weist eine Beschichtung mit einem absorbierbaren Material aus PGA, einer polyglykolischen Säure auf. Dieses soll ein fibrozelluläres Wachstum fördern und das Aneurysma so letztendlich gegen Flusskräfte beständiger machen.

Auch der „Matrix“[®]-Coil der Firma *Boston Scientific* zählt zu den bioaktiven Spiralen. Er ist mit einem bioabsorbierbaren Copolymer beschichtet. Bei den „Matrix“[®]-Coils der 1.

Generation zeigte sich, dass das Volumen der Spiralen im Inneren des Aneurysmas über einen Zeitraum von in der Regel 90 Tagen, um ca. 70% des Ausgangswertes abgebaut wurde. Spiralen der 2. Generation zeigen mittlerweile eine Abbaurrate von 30%. Auch bestand bei den „Matrix®“-Coils der 1. Generation die Gefahr, dass es unter den behandelten Patienten sogenannte „Non-responder“ gab, bei welchen es nicht zu einer verstärkten Neubildung von Gewebe kam. Ein weiterer verschlussfördernder Aspekt soll durch die Abbauprodukte der PGLA-Hydrolyse (polyglykolische-polylaktinische saure Copolymere) erreicht werden. Die entstehenden Glykol- und Milchsäuren sollen eine Förderung der fibrozellulären Ausbreitung bewirken und damit die Gefäßaussackung gegen herrschende Flusskräfte stabiler machen.

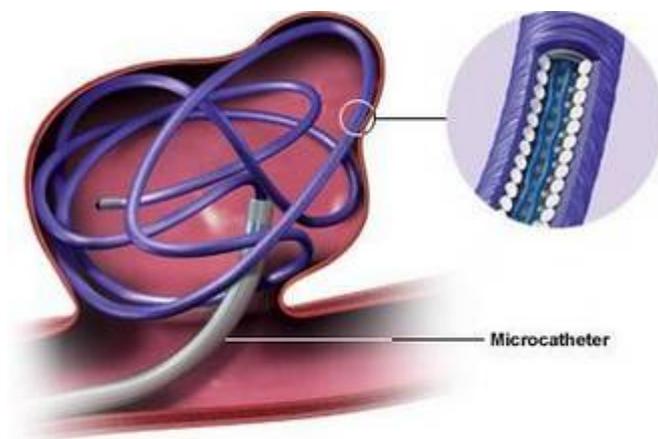


Abbildung 8-5 „Matrix®“-Coil; mit freundlicher Genehmigung der Firma Boston Scientific

Der unten gezeigte „Nexus-Helix-Soft®-Coil“ der Firma ev3 soll über seine speziellen bioaktiven Filamente (siehe Pfeil **Abbildung 8-6**), welche sich mit der Zeit auflösen, einen langfristigen Verschluss gewährleisten, ohne dass es im Aneurysma zu einer relevanten Reduktion des Coilvolumens kommt.



Abbildung 8-6 „Nexus-Helix-Soft®-Coil“; mit freundlicher Genehmigung von ev3

Die Entscheidung, welches Material benutzt wird, ist abhängig von der Größe des Aneurysmas und dessen Konfiguration, sowie Vorlieben des behandelnden Arztes und dem jeweils verfügbaren Material.

Entscheidend für eine erfolgreiche Durchführung der EVT ist die Morphologie des Aneurysmas, insbesondere die Weite des Halses. Bei breitbasigen Aneurysmen ist die sichere Verankerung des Coils erschwert. Es besteht das Risiko der Migration der eingebrachten Spiralen, mit Verlegung des Trägergefäßes und nachfolgenden Ischämien. Möglicherweise steigt die Gefahr der Rekanalisation [16]. Bei breitbasigen Aneurysmen wurde in unserem Patientenkollektiv die 1994 durch MORET et al. eingeführte Remodelling-Technik verwendet. Dabei wird zunächst in das Lumen des Aneurysmas ein Mikrokatheter eingelegt. Dann erfolgt die Platzierung eines Ballons unterhalb des Aneurysmaeingangs. Dieser fixiert den eingebrachten Katheter und erleichtert somit die Kontrolle der einzubringenden Spiralen. Vor allem aber wird die Herniation der Coils in das tragende Gefäß verhindert [60].

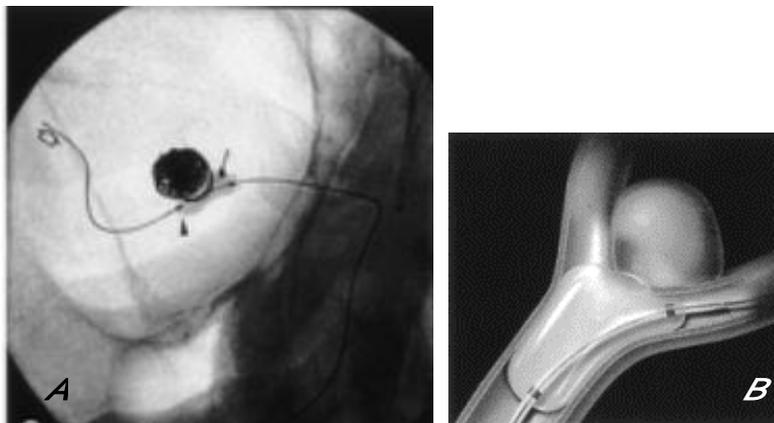


Abbildung 8-7 Remodelling-Technik bei einem breitbasigen Aneurysma; **Bild A:** Einsatz eines Ballons mit Hilfe der DSA zum Zeitpunkt der Intervention; *Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*
Bild B: Schematische Darstellung der Remodelling-Technik

Eine weitere Möglichkeit im Rahmen der endovaskulären Therapie, ist die Einbringung eines intracraniell zertifizierten Stents (1997 von HIGASHIDA et al. erstmals im Rahmen der Behandlung eines breitbasigen Aneurysmas der A. basilaris eingesetzt [29]).

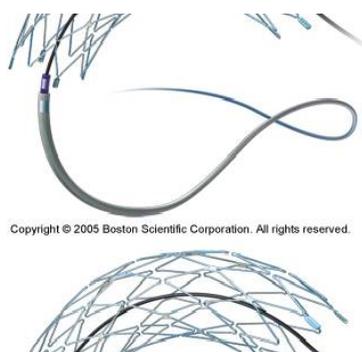


Abbildung 8-8 NeuroformStent; mit freundlicher Genehmigung der FA Boston Scientific

Aufgrund ihrer Rigidität sind diese momentan jedoch noch kaum zur Behandlung von Mediaaneurysmen geeignet. Es handelt sich dabei um „selbstexpandierende“ Stents, welche anhand einer Schutzhülle auf dem Katheter fixiert sind. Durch Rückzug der Hülle nach Platzierung an der gewünschten Stelle, entfaltet sich der Stent. Noch in derselben Sitzung, in welcher der Stent eingebracht wird, können durch dessen Maschen die entsprechenden Coils in das Lumen des Aneurysmas platziert werden. Es gibt auch Stents, die in komprimierter Form mit Hilfe eines Ballonkatheters eingebracht werden. Durch Inflation des Ballons wird der Stent entfaltet und durch Deflation abgelegt.

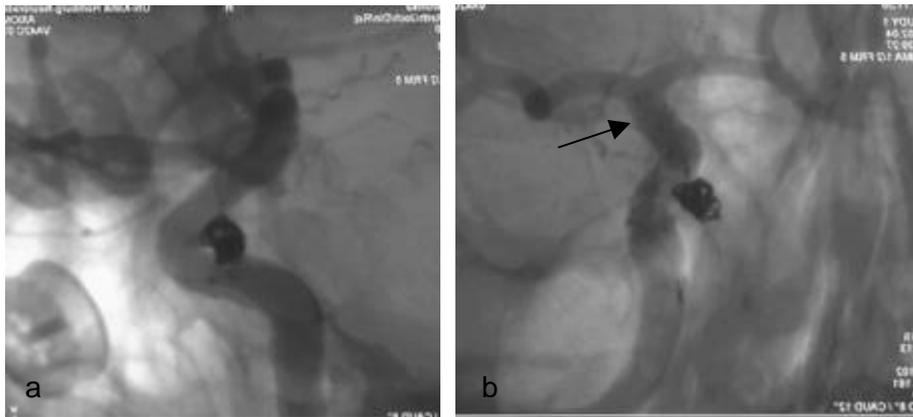


Abbildung 8-9
Breitbasiges Aneurysma der linken ACI mit Stenteinlage (s. Pfeil);
Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg

8.3. BEURTEILUNG DER OKKLUSIONSRATE

Die Beurteilung der Okklusionsrate erfolgte zunächst optisch mittels DSA-Bildern. Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an die COGNARD-Klassifikation [10], [12]. Ein Aneurysma galt als komplett okkludiert, wenn es nach Intervention zu 95-100% verschlossen war. Für die Auswertung der Daten wurden diese Aneurysmen mit dem Wert 100 belegt. Bestand eine Restperfusion (Verschlussrate kleiner 95%) wurde dies als inkomplette Okklusion gewertet (Wert 1). Bei der vorliegenden Studienpopulation wurde mindestens eine Kontrollangiographie für jedes gecoilte Aneurysma durchgeführt. Geplant wurde eine erste Nachkontrolle nach 6, dann nach 12 und 18 Monaten nach Behandlung. Zeigte sich das Aneurysma weiterhin als verschlossen, wurden die Untersuchungsintervalle verlängert (5 Jahre). Für die jeweilige Kontrollangiographie erfolgte zumeist eine stationäre Aufnahme der Patienten. Zeigte sich bei den Kontrollen eine Zunahme der Größe eines initialen Restlumens oder eine erneute Füllung des Aneurysmas, so wurde dieses als Rekanalisation definiert. Dabei lässt sich zwischen einem sogenannten „dogs ear“ (s.u.) oder der Ausbildung eines Resthalses, dem sogenannten „neck remnant“ nach Coilkompaktierung unterscheiden.

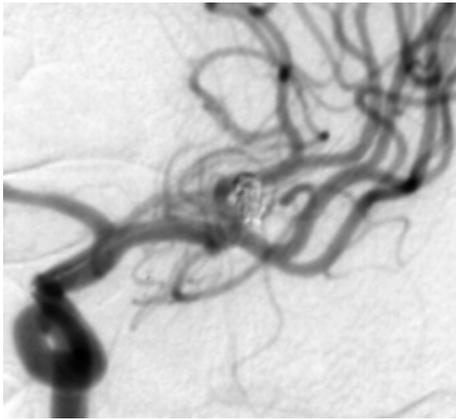


Abbildung 8-10 DSA eines Aneurysmas der linken A. cerebri media mit einem sogenannten „dogs ear“; *Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*

Weiterhin gab es die Möglichkeit, dass Aneurysmen, die initial nicht zu 100% verschlossen waren, im weiteren Verlauf thrombosierten und sich bei der Kontrolle vollständig okkludiert zeigten.

Berechnung des Aneurysmavolumens und der Packungsdichte

Die Größe der Aneurysmen wurde optisch anhand von DSA-Bildern bestimmt. Anschließend wurde das Volumen – jeweils getrennt für sphärische oder ellipsoide Gefäßausstülpungen – ermittelt. Für jede der nun angestellten Berechnungen wurden nach entsprechender freundlicher Genehmigung durch M. Hanley, Formeln der Firma AngioCalc verwendet.

Volumen in mm³ bei sphärischen Aneurysmen $V = \left(\frac{\pi \cdot d^3}{6} \right)$ Formel 8-1

Volumen in mm³ bei ellipsoiden Aneurysmen $V = \left(\frac{\pi \cdot d^2 \cdot h}{6} \right)$ Formel 8-2

Um die Packungsdichte in Prozent zu berechnen, musste das Aneurysma- sowie das Coilvolumen bekannt sein. Die Ermittlung des Coilvolumens basiert auf der Berechnungsformel eines Zylinders. Dabei wurde der jeweilige Durchmesser des Coils (10er oder 18er System), sowie ggf. eine Beschichtung beachtet.

$$V = \left(\frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot l \right)$$
 Formel 8-3

Nun erfolgte die Bestimmung der Packungsdichte:

$$PD = \left(\frac{\text{Coilvolumen}}{\text{Aneurysmavolumen}} \right)$$
 Formel 8-4

8.4. EINTEILUNG DER LOKALISATION

Bei Beurteilung der Lokalisation wurde eine Einteilung in 12 Gruppen, wie nachfolgend dargestellt, vorgenommen:

1	Internal carotid artery, A. carotis interna	ICA
2	Carotisbifurkation	Caroty T
3	Anterior communicating artery, A. communicans anterior	ACoA
4	Basilar artery, Basilariskopf	BA
5	Posterior communicating artery, A. communicans posterior	PCoA
6	Pericallosal artery, A. pericallosa	A2
7	Middle cerebry artery, A.cerebri media	MCA
8	Superior cerebellar artery, A.cerebelli superior	SCA
9	Vertebral artery, A.vertebralis	VA
10	Posterior cerebry artery, A.cerebri posterior	PCA
11	Inferior posterior cerebellar artery, A. cerebelli inf. post.	PICA
12	Anterior cerebry artery, A.cerebri anterior	A1

Tabelle 8-1 Einteilung der möglichen Gefäßlokalisationen der untersuchten Aneurysmata

8.5. KLINISCHES OUTCOME

Die Bewertung des klinischen Zustandes mit Hilfe der Einteilung nach Barthel i.d.R. 30 Tage nach Intervention, war nur in wenigen Fällen möglich, da sich der Großteil unserer behandelten Patienten zu dem entsprechenden Zeitpunkt nicht mehr stationär in unserer Einrichtung befand, sondern in aller Regel in einer Rehabilitationsmaßnahme. Wir entschlossen uns auf Grund dessen, jeweils den höchsten uns bekannten Wert in die Auswertung einzubeziehen. Zur Ermittlung eines sogenannten Barthel-Index wurden verschiedene Aktivitäten des alltäglichen Lebens, wie z.B. Essen, Körperpflege, Mobilität im Hinblick auf den Grad der Selbständigkeit getestet und nach einem festgelegten Punkteschema bewertet.

	With help	Independent
1. Feeding (if food needs to be cut up = help)	5	10
2. Moving from wheelchair to bed an return (includes sitting up in bed)	5-10	15
3. Personal toilet (wash face, comb hair, shave, clean teeth)	0	5
4. Getting on and of toilet (handling clothes, wipe, flush)	5	10
5. Bathing self	0	5
6. Walking on level surface (or if unable to walk, propel wheelchair)	10	15
* score only if unable to walk	0*	5*
7. Ascend and descend stairs	5	10
8. Dressing (includes tying shoes, fastening fasteners)	5	10
9. Controlling bowels	5	10
10. Controlling bladder	5	10

Tabelle 8-2 Original Barthel-Index von MAHONEY und BARTHEL, 1965

Zur besseren Handhabung wurde der oben aufgeführte Barthel-Index anhand des Hamburger Einstufungsmanuals, BAGkgE e.v. (s. Anhang 17) modifiziert. Dabei wurde nur bewertet, was der Patient wirklich tat und nicht, was er aufgrund seiner motorischen Fähigkeiten oder anderen äußeren Bedingungen hätte tun können. Sollten unterschiedliche Einstufungskriterien zutreffen, so wurde die niedrigere Stufe gewählt.

Zur Auswertung der erhobenen Werte wurde eine Kategorisierung in 6 Gruppen, wie nachfolgend aufgeführt, vorgenommen. Die maximal mögliche Punktezahl belief sich dabei auf 100.

Kategorie	Punkte nach Barthel-Index
I	100
II	99-80
III	79-50
IV	49-30
V	29-0
VI	Verstorben

Tabelle 8-3 Darstellung der sechs möglichen Kategorien bei Beurteilung des klinischen Zustandes nach Barthel- Index

8.6. STATISTISCHE ANALYSE

Die von uns ermittelten Daten wurden mit Hilfe nachfolgender Tests unter Verwendung von SPSS, Version 14, einer statistischen Prüfung unterzogen. Um zwei unabhängige Stichproben von Messwerten oder Rangdaten aus der Grundgesamtheit mit ähnlicher bis gleicher Verteilungsform zu untersuchen, benutzten wir den Mann-Whitney-Test/U-Test nach Wilcoxon. Dieser ist ein „Ausreißer“-unempfindlicher, non-parametrischer Test. Die Frage, ob eine Korrelation zwischen bestimmten Merkmalen besteht, wurde anhand des Spearmann`s correlation coefficient rho geprüft. Weiterhin wurde ein Qui-Quadrat-Test durchgeführt, um Unterschiede in der Verteilung von Fallzahlen zu untersuchen. Mit dem Modell der univariate Varianzanalyse sollten schließlich mögliche Intereffekte zwischen den Variablen aufgefunden gemacht werden. Der SPSS-Output lieferte die exakte Signifikanz, dieser entspricht dem p-Wert. p-Werte $\leq 0,05$ galten als signifikant.

Im Folgenden wurde ausgewertet:

- ➔ Faktoren, welche den Mechanismus einer Ruptur bedingen können (Teil A)
- ➔ Technische Daten zum untersuchten Patientenkollektiv n=361 (Teil B)
- ➔ Variablen, welche einen Einfluss auf die primäre Okklusionsrate sowie das Verschlussverhalten zeigen könnten (*Alter, Geschlecht, Aneurysmavolumen, -lokalisierung, verwendetes Coildesign, Packungsdichte, Klinik des Patienten*). Dabei wurde auch eine getrennte Betrachtung rupturierter und nicht-rupturierter Aneurysmen, sowie die Bewertung der Korrelation verschiedener Variablen vorgenommen (Teil C).

9. ERGEBNISSE

Insgesamt betrachtet wurden die Daten von 383 Fällen, darunter 210 rupturierte, 151 nicht-rupturierte Aneurysmen und 22 Coilversuche. Die Coilversuche wurden in der nachfolgenden Auswertung nicht weiter miteinbezogen, wodurch sich eine Studienpopulation von n=361 ergab³.

Der folgende Ergebnisteil zeigt eine Gliederung in drei Abschnitte. Da wir u.a. der Fragestellung, zeigen rupturierte Aneurysmen im Vergleich zu inzidentellen unterschiedliche Charakteristika nachgehen wollten, wurde für jeden Abschnitt die Betrachtung des gesamten Kollektives, als auch eine getrennte Darstellung symptomatischer und asymptomatischer Aneurysmen vorgenommen. Hinsichtlich eines Einflussverhaltens wurden die Variablen *Alter*, *Geschlecht* und *klinischer Zustand des Patienten*, *Volumen* und *Lokalisation des Aneurysmas*, sowie *Packungsdichte* und *verwendetes Coildesign* untersucht.

► **Teil A:** Hier wurde zunächst hinterfragt, an welcher Lokalisation es vorwiegend zur Ruptur eines Aneurysmas kommt und welche weiteren Faktoren den Mechanismus der Ruptur bedingen können.

► **Teil B:** Dieser Abschnitt beschreibt die Verteilung der erhobenen Daten für die oben benannten Variablen bezogen auf die Studienpopulation.

► **Teil C:** Hier ging es um die Frage, inwieweit die untersuchten Faktoren einen Einfluss auf die primär erreichte Okklusionsrate, sowie auf das Verschlussverhalten nach endovaskulärer Therapie zeigen. Dazu erfolgte eine weitere Unterteilung in:

- a) *feststehende Kriterien*, welche von extern nicht zu beeinflussen sind (Alter, Geschlecht, Aneurysmavolumen und -lokalisierung, klinischer Zustand des Patienten)
und
- b) *Größen*, welche von außen gesteuert bzw. verändert werden können (z.B. Coildesign, Packungsdichte)

Es gibt zudem einen Abschnitt, welcher die im vorangegangenen Teil als maßgeblich identifizierten Variablen hinsichtlich ihrer Korrelation untersucht.

³ Nicht alle zur Berechnung herangezogenen Datensätze waren vollständig, so dass sich z.T. unterschiedliche Basismengen ergaben. Dies zeigte sich aber nur in geringem Ausmaß und wurde bei der prozentualen Berechnung stets berücksichtigt.

9.1. TEIL A - EINFLUSSGRÖßEN AUF DIE RUPTUR EINES ANEURYSMAS

Die untersuchte Population bestand aus 210 rupturierten und 151 nicht-rupturierten Aneurysmen (n=361). Zur Klärung der Frage nach möglichen Einflussfaktoren auf die Ruptur eines Aneurysmas wurde als Modell eine univariate Varianzanalyse durchgeführt. Das Modell war hoch signifikant ($p < 0,001$). Als mögliche Variablen miteinbezogen wurden: *Alter* und *Geschlecht* des Patienten, sowie *Aneurysmagröße* und *-lokalisierung*.

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	14,826	20	,741	3,494	,000
Konstanter Term	3,967	1	3,967	18,699	,000
Alter	,141	1	,141	,666	,415
Geschl	,073	1	,073	,346	,557
vol_ml	,179	1	,179	,846	,358
Lokal	12,007	11	1,092	5,145	,0000018
Fehler	70,432	332	,212		
Gesamt	209,000	353			
Korrigierte Gesamtvariation	85,258	352			

Tabelle 9-1 Univariate Varianzanalyse zur Klärung der Einflussfaktoren auf die Ruptur eines Aneurysmas

Bemerkenswerterweise zeigte die Größe des Aneurysmas keinen Einfluss. Allein die Lokalisation des Aneurysmas war eine hochsignifikant ausschlaggebende Variable für eine Ruptur ($p = 1,8 \times 10^{-7}$).

Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung hinsichtlich der Lokalisation getrennt nach rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen:

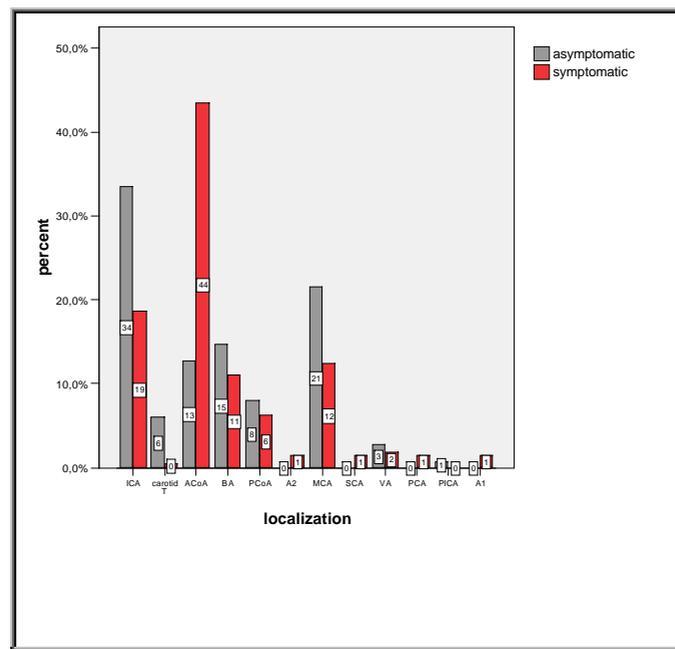


Diagramm 9-1 Vorkommen von Aneurysmen in Prozent - bezogen auf ihre Lokalisation

Das Schaubild belegt ein unterschiedliches Vorkommen symptomatischer Aneurysmen im Vergleich zu asymptomatischen. So fanden sich inzidentelle Aneurysmen eher an der A. carotis interna (ICA) und der A. cerebri media (MCA), rupturierte dagegen v. a. an der A. communicans anterior (ACoA).

Bei Betrachtung aller Aneurysmen bezogen auf Größe und Lokalisation ließen sich im Durchschnitt die kleinsten Gefäßaussackungen an der A. communicans anterior finden, die größten an der A. basilaris. Innerhalb der Subpopulationen zeigte sich dieses Resultat auch bei den symptomatischen Aneurysmen. Unter den asymptomatischen Aneurysmen fanden sich die kleinsten Gefäßaussackungen mit in etwa gleicher Gewichtung an der A. communicans posterior, der Media und der A. carotis interna.

	SA	AA	Alle
Lokalisation	Mittlere Größe (mm)	Mittlere Größe (mm)	Mittlere Größe (mm)
ICA	5,55	5,75	5,65
ACoA	4,33	6,00	4,62
BA	6,03	7,23	6,62
PCoA	4,84	5,33	5,08
MCA	5,84	5,31	5,55

Tabelle 9-2 Aneurysmagröße bezogen auf die häufigsten Lokalisationen
SA=symptomatische Aneurysmen, AA= symptomatische Aneurysmen

ZUSAMMENFASSEND zeigte sich also für die Ruptur eines Aneurysmas nur die Lokalisation als signifikante Einflussgröße ($p=1,8 \times 10^{-7}$), hierbei insbesondere das Vorkommen an der A. communicans anterior. Alle anderen betrachteten Faktoren (Alter, Geschlecht und Aneurysmagröße) blieben ohne Einfluss.

9.2. TEIL B - PATIENTENKOLLEKTIV

In diesem Abschnitt wurde die Verteilung der ausgewerteten Daten dargestellt. Betrachtet wurde ein Studienkollektiv von n=361, ebenso erfolgte eine getrennte Aufschlüsselung zwischen rupturierten (n=210) und nicht-rupturierten (n=151) Aneurysmen.

9.2.1. Alter und Geschlecht

Behandelt wurden 361 Aneurysmen bei 345 Patienten. Darunter befanden sich 243 Frauen und 102 Männer mit mindestens einem intracraniellen Aneurysma, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 70,4 zu 29,6%.

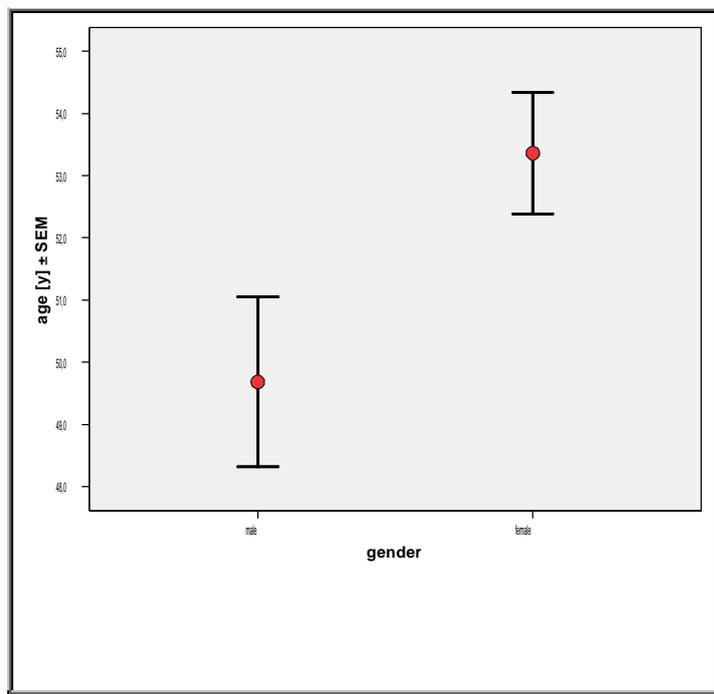


Diagramm 9-2 Altersverteilung in Jahren und Geschlecht, n= 345

Die weiblichen Patienten zeigten sich in der Anzahl deutlich überrepräsentiert. Der jüngste Patient war 15, der älteste 87 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 53,9, das der Männer bei 50,1, insgesamt bei 52,8 Jahren.

Bei getrennter Betrachtung symptomatischer und asymptomatischer Aneurysmen ergab sich folgendes Bild:

	SA (n _{ges} =201)	AA (n _{ges} =144)	Alle (n _{ges} =345)
Mittleres Alter (J)	53,4	52,0	52,8
Frauen - n (%)	133 (66,2)	110 (76,4)	243 (70,4)
Männer - n (%)	68 (33,8)	34 (23,6)	102 (29,6)

Tabelle 9-3 Altersverteilung in Jahren und Geschlecht

Unter den 201 Patienten mit symptomatischen Aneurysmen fanden sich 133 Frauen und 68 Männer (66,2:33,8%), unter den 144 Patienten mit asymptomatischen Aneurysmen waren 110 Frauen und 34 Männer (76,4:23,6%).

In der Gruppe der rupturierten Aneurysmen war der jüngste Patient 18, der älteste 87 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 55,1, das der Männer bei 49,9, insgesamt bei 53,4 Jahren. In der Gruppe der nicht-rupturierten Aneurysmen war der jüngste Patient 15, der älteste 79 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 52,5, das der Männer bei 50,4, insgesamt bei 52,0 Jahren.

9.2.2. Aneurysmavolumen

Zur übersichtlicheren Darstellung der Ergebnisse wurden fünf Größenkategorien erstellt:

Kategorie	Durchmesser in mm	Volumen in mm ³
1	<5	<65,4
2	=5 - <7	=65,4 - <179,6
3	=7 - <12	=179,6 - <904,8
4	=12 - <24	=904,8 - <2738,2
5	= 24	>2738,2

Tabelle 9-4 Darstellung Aneurysmagröße/-volumen - eingeteilt in 5 Kategorien

Das nachfolgende Diagramm schlüsselt die Gesamtverteilung der Aneurysmagrößen auf:

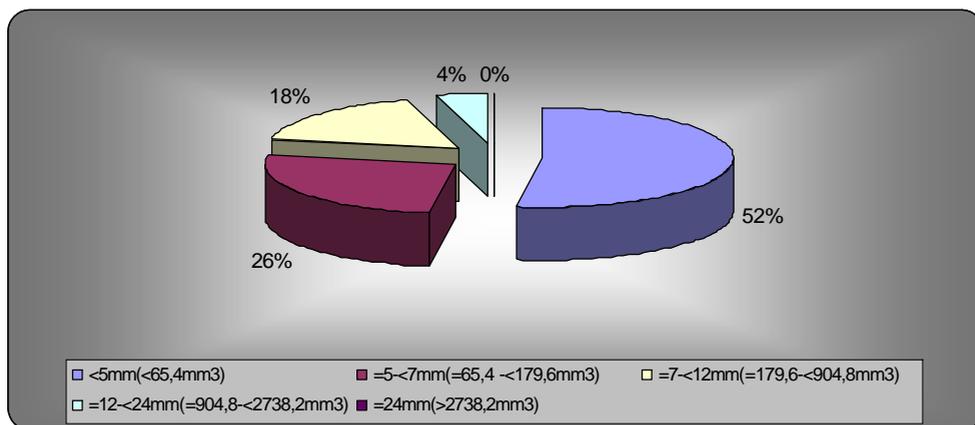


Diagramm 9-3 Gesamtverteilung der Aneurysmagrößen/-volumen - eingeteilt in fünf Kategorien

Die Mehrheit lag mit 52,1% (188 Aneurysmata) in der Kategorie 1, war somit <5mm. 25,8% (93 Aneurysmata) waren es in Kategorie 2, 17,7% (64 Aneurysmata) in Kategorie 3 und 4,4% (16) in Kategorie 4. Kein Aneurysma erreichte die Kategorie 5 (=24mm). Im Mittel lag die Aneurysmagröße bei 5,3 mm.

Betrachten wir nun die Verteilung innerhalb der Gruppen rupturierte (n=210) und nicht-rupturierte (n= 151) Aneurysmen:

Größenkategorie	SA - n (%)	AA - n (%)	Alle - n (%)
Anzahl Aneurysmen	210 (100)	151 (100)	361 (100)
1	129 (61,4)	59 (39,1)	188 (52,1)
2	52 (24,8)	41 (27,2)	93 (25,8)
3	22 (10,5)	42 (27,8)	64 (17,7)
4	7 (3,3)	9 (6,0)	16 (4,4)
5	-	-	-
Aneurysmagröße im Mittel (mm)	5,0	5,7	5,3

Tabelle 9-5 Verteilung der Aneurysmagrößen innerhalb der 5 Kategorien

Es zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung innerhalb der beiden Gruppen: Bei den rupturierten Aneurysmen war die Mehrheit mit 61,4% (129 Aneurysmata) <5mm. 24,8% (52 Aneurysmata) fielen in Kategorie 2, 10,5% (22) in Kategorie 3 und die restlichen 3,3% (7 Aneurysmata) in Kategorie 4. Kein Aneurysma erreichte die Kategorie 5 (=24mm). Die mittlere Aneurysmagröße lag bei 5,0mm. Bei den nicht-rupturierten Aneurysmen fielen 39,1% in die Kategorie 1 (59 Aneurysmen), 27,2% in Kategorie 2, 27,8% in Kategorie 3 und die restlichen 6,0% in Kategorie 4. Auch hier war keines der Aneurysmata >24mm. Die durchschnittliche Aneurysmagröße betrug hier 5,7mm.

9.2.3. Lokalisation

Im nächsten Schaubild wird die Häufigkeitsverteilung bzgl. der Lokalisation gezeigt:

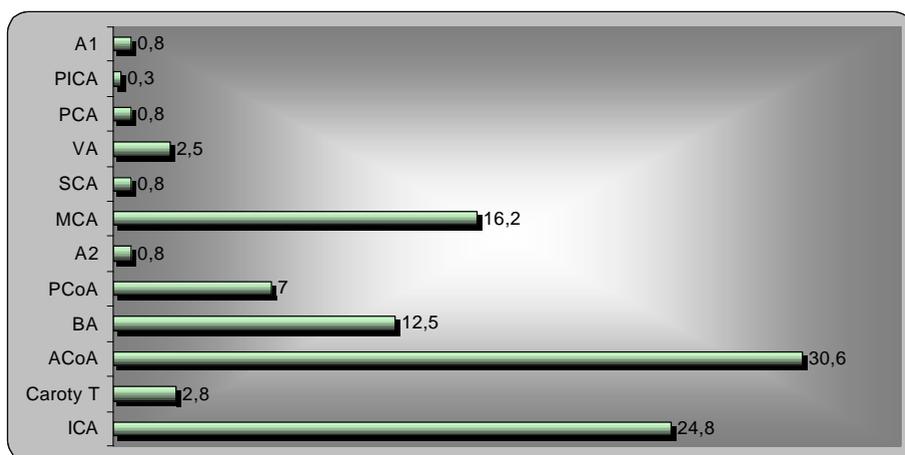


Diagramm 9-4 Häufigkeitsverteilung bzgl. der Lokalisation der Aneurysmen

Es lagen 75,5% im vorderen und 24,5% im hinteren Stromgebiet. Die häufigste Prädilektionsstelle war die ACoA mit 30,6%, gefolgt von der ICA mit 24,8%. Im Bereich der

Media waren 16,2%, an der Basilaris 12,5% und entlang der PCoA 7% der Aneurysmen lokalisiert. Bei den weiteren Lokalisationen lag die Verteilung in etwa gleich.

Wie war nun die Verteilung innerhalb der Gruppen symptomatischer und asymptomatischer Aneurysmen?

Innerhalb der symptomatischen Aneurysmen lagen 76,2% im vorderen und 23,8% im hinteren Stromgebiet. Die häufigste Prädilektionsstelle war die ACoA mit 43,3%, gefolgt von der ICA mit 18,6%. Im Bereich der Media waren 12,4%, an der Basilaris 11% und entlang der PCoA 6,2% der Aneurysmen lokalisiert. An den restlichen Lokalisationen lag die Verteilung in etwa gleich. Innerhalb der asymptomatischen Aneurysmen ergab sich hinsichtlich der Gewichtung zwischen vorderem und hinterem Stromgebiet eine ganz ähnliche Aufteilung wie bei den symptomatischen. Schaut man sich jedoch die Lokalisation im Einzelnen an, lassen sich deutliche Unterschiede erkennen. Die häufigsten Prädilektionsstellen waren hier mit 33,6% die ICA und mit 21,2% die Media, während im Vergleich zu den rupturierten Aneurysmen an der ACoA nur 12,8% lokalisiert waren.

Lokalisation	SA - n (%)	AA - n (%)	Alle - n (%)
Anzahl Aneurysmen	210 (100)	149 (100)	359 (100)
Vorderes SG	160 (76,2)	111 (74,5)	271 (75,5)
ACoA	91 (43,3)	19 (12,8)	110 (30,6)
ICA	39 (18,6)	50 (33,6)	89 (24,8)
Media	26 (12,4)	32 (21,2)	58 (16,2)
Andere	4 (1,9)	10 (6,7)	14 (3,9)
Hinteres SG	50 (23,8)	38 (25,5)	88 (24,5)
BA	23 (11,0)	22 (14,8)	45 (12,5)
PCoA	13 (6,2)	12 (8,1)	25 (7,0)
Andere	14 (6,7)	4 (2,7)	18 (5,0)

Tabelle 9-6 Häufigkeitsverteilung bzgl. vorderem und hinterem Stromgebiet (SG)

9.2.4. Initialer klinischer Zustand der Patienten

Zunächst sollte der prätherapeutische klinische Zustand (Hunt & Hess, H&H) näher beleuchtet werden. Dazu wurden die rupturierten Aneurysmen betrachtet (n=210). Die nicht-rupturierten Aneurysmen zeigten einen H&H-Grad 0. Anschließend sollte das posttherapeutische Outcome beurteilt werden. Hierbei wurde die gesamte Studienpopulation (n=361), auch getrennt nach rupturiert und nicht-rupturiert untersucht.

9.2.4.1. Prätherapeutischer klinischer Zustand

Hinsichtlich der Verteilung der Patienten mit rupturierten Aneurysmen innerhalb der Hunt & Hess-Gruppierungen (vgl. Kapitel 7.2.3.1) ergab sich folgendes Bild:

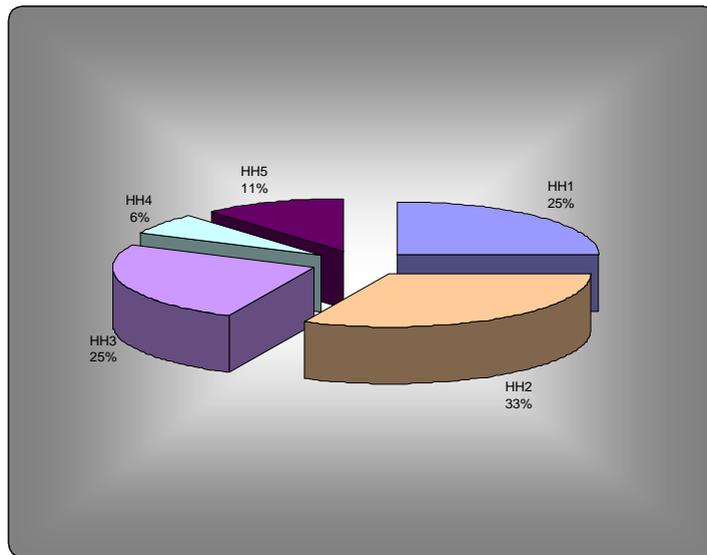


Diagramm 9-5 Beurteilung des klinischen Zustandes anhand von H&H Graden

33% der Patienten wurden in Kategorie H&H 2, 25% jeweils in Kategorie H&H 1 und 3 eingeordnet. 11% wiesen einen H&H Grad 5 und 6% eine H&H Grad 4 auf. Nimmt man eine weitere Reduzierung in die Gruppen „gut“ (H&H 1+2), „mittel“ (H&H 3) und „schlecht“ (H&H 4+5) vor, waren 58% als „gut“, 25% als „mittel“ und 17% als „schlecht“ einzustufen.

Nun stellte sich uns die Frage, ob das Alter den initialen H&H-Grad beeinflusst:

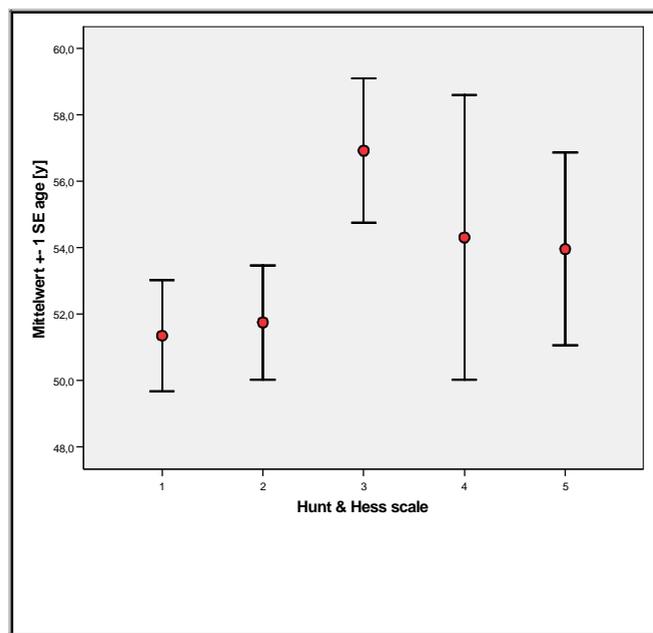


Diagramm 9-6 Alter bezogen auf H&H-Graduierung vor Intervention in der Gruppe symptomatischer Aneurysmen

Jüngere Patienten schienen bessere initiale H&H-Grade aufzuweisen. Der daraufhin durchgeführte Spearman-Rho-Test ergab diesbezüglich jedoch lediglich einen Trend ($p=0,85$).

			Hunt & Hess scale	age [y]
Spearman-Rho	Hunt & Hess scale	Korrelationskoeffizient	1,000	,120
		Sig. (2-seitig)	.	.085
		N	209	209
	age [y]	Korrelationskoeffizient	,120	1,000
		Sig. (2-seitig)	.085	.
		N	209	209

Tabelle 9-7 Spearman Rho Test: Die Korrelation zwischen Alter und H&H-Graduierung zeigt einen Trend

Desweiteren haben wir uns gefragt, ob Patienten mit einem „schlechten“ initialen H&H-Grad auch ein „schlechtes“ postinterventionelles Outcome aufweisen. Dazu folgende Tabelle:

HH 1	BI	77,6%	HH 2	BI	72,7%	HH 3	BI	48%	HH 4	BI	27,3%	HH 5	BI	9,1%
	BII	0%		BII	0%		BII	0%		BII	0%		BII	0%
	BIII	10,2%		BIII	4,5%		BIII	8%		BIII	9,1%		BIII	13,6%
	BIV	0%		BIV	1,5%		BIV	12%		BIV	9,1%		BIV	9,1%
	BV	0%		BV	10,6%		BV	14%		BV	27,3%		BV	36,4%
	Verst.	12,2%		Verst.	10,6%		Verst.	18%		Verst.	27,3%		Verst.	31,8%

Tabelle 9-8 Gegenüberstellung des postinterventionellen Barthel-Index und des prätherapeutischen H&H-Grades

Die Werte der vorangestellten Tafel sind anschließend nochmals graphisch verdeutlicht:

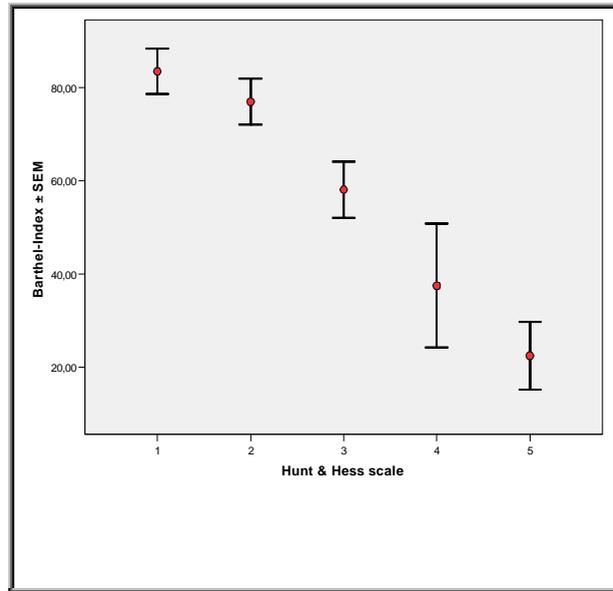


Diagramm 9-7 Prätherapeutischer Zustand (H&H) gegenüber posttherapeutischem Outcome (Barthel-Index)

Die Mehrzahl der Patienten mit einem initial „schlechten“ H&H-Grad wies auch ein „schlechtes“ postinterventionelles Outcome auf ($p=1,0 \times 10^{-6}$). Dennoch erreichten 13,5% der

Patienten mit einem initialen H&H-Grad 4 oder 5 einen Barthel-Index von 100. Auf der anderen Seite verstarben auch 12,2% der Patienten mit initialen H&H-Grad 1. Die meisten Todesfälle traten in der Gruppe H&H 5 auf.

		Hunt & Hess scale	Barthel-Index
Spearman-Rho	Hunt & Hess scale	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	,0000010
		N	209
	Barthel-Index	Korrelationskoeffizient	-,408
		Sig. (2-seitig)	,000
		N	199

Tabelle 9-9 Spearman-Rho-Test: Die Abhängigkeit initialer H&H-Grad und postinterventionelles Outcome (Barthel-Index) zeigt sich signifikant

Die folgende Aufstellung soll zeigen, wieviel Prozent der Patienten - entsprechend ihres initialen H&H-Grades - nachuntersucht wurden.

	Initial (%)	Kontrolle (%)
HH1	24,9	31,6
HH2	32,1	34,7
HH3	25,4	24,5
HH4	6,2	1,0
HH5	11,5	8,2

Tabelle 9-10 Anzahl Patienten (%) welche zur Nachkontrolle 1 kamen, in Abhängigkeit zum initialen klinischen Befund

Aus der Gruppe der „guten“ H&H-Grade wurde die Mehrzahl der Patienten nachuntersucht.

9.2.4.2. Postinterventioneller klinischer Zustand

Bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der erreichten Barthel-Werte nach Intervention innerhalb der gesamten Studienpopulation zeigt sich:

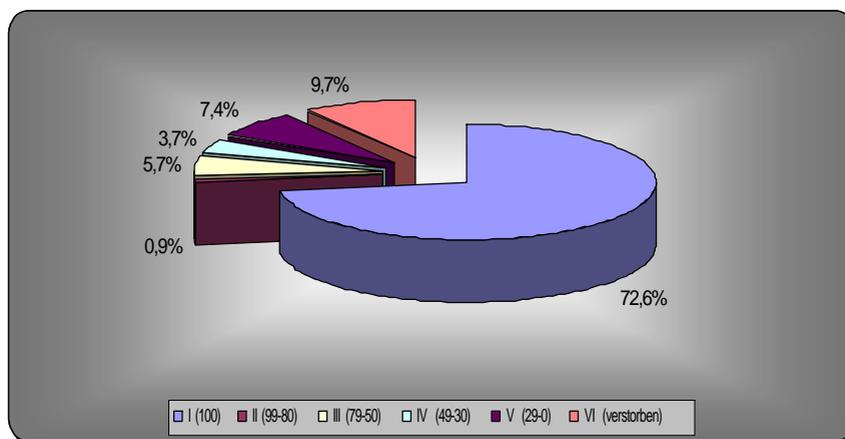


Diagramm 9-8 Erreichter Barthel-Index nach Intervention

Die Mehrheit des Studienkollektives erreichte einen Barthel-Index von 100 (72,6%). Die Aufteilung in die weiteren Barthel-Kategorien lag annähernd gleich, ausgenommen die Kategorie II, diese erreichten nur 0,9% des untersuchten Klientels.

Aufgetrennt in die beiden Subpopulationen symptomatische (n=200) und asymptomatische (n=151) Aneurysmen ergab sich Folgendes:

	SA - n (%)	AA - n (%)	Alle n (%)
Barthel-Index - Kategorie (Punktwert)			
I (100)	115 (57,5)	140 (92,7)	255 (72,6)
II (99-80)	-	3 (2,0)	3 (0,9)
III (79-50)	16 (8,0)	4 (2,6)	20 (5,7)
IV (49-30)	11 (5,5)	2 (1,3)	13 (3,7)
V (29-0)	25 (12,5)	1 (0,7)	26 (7,4)
VI (verstorben)	33 (16,5)	1 (0,7)	34 (9,7)

Tabelle 9-11 Verteilung Barthel-Index nach Intervention

57,5% der Patienten mit rupturierten Aneurysmen erreichten den bestmöglichen Barthel-Index von 100 Punkten (Kategorie I). 16,5% der behandelten Patienten verstarben, 12,5% fielen in Kategorie V. 8% wurden der Kategorie III und 5,5% der Kategorie IV zugeordnet, kein Patient erreichte Kategorie II. Innerhalb der Gruppe der asymptomatischen Aneurysmen erreichten 92,7% der Patienten einen Barthel-Score von 100, die Verteilung auf die restlichen Gruppen lag insgesamt in etwa gleich (vgl. obige Tabelle), ein Patient verstarb.

Betrachtet man das Verhältnis „Alter der behandelten Patienten zu erlangtem Barthel-Index“ ergab sich folgende Darstellung:

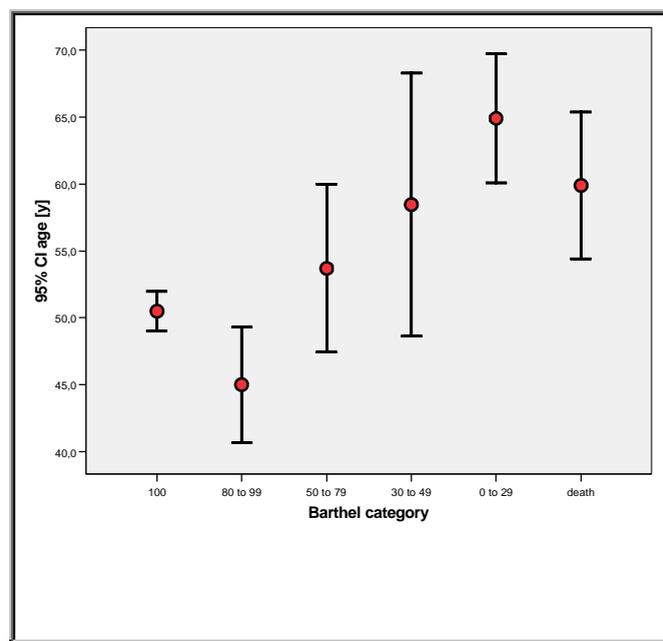


Diagramm 9-9 Barthel-Index gegen Alter der Patienten (alle Aneurysmen)

Das Alter stieg mit abnehmendem Barthel-Index. Eine signifikante Abhängigkeit ergab sich dabei auch bei dem durchgeführten Spearman-Rho-Test ($p < 0,001$). Die Erhöhung in Kategorie 1 lässt sich durch die Einflussnahme der nicht-rupturierten Aneurysmen erklären, da 92,7% dieser Gruppe in diesen Bereich fielen (s. Diagramm 9-10).

			age [y]	Barthel-Index
Spearman-Rho	age [y]	Korrelationskoeffizient	1,000	-,285(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	361	351
	Barthel-Index	Korrelationskoeffizient	-,285(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	351	351

Tabelle 9-12 Spearman-Rho-Test: Die Abhängigkeit Barthel-Index und Alter bezogen auf die Gesamtpopulation ist signifikant

Wie unterschieden sich nun die rupturierten von den nicht-rupturierten Aneurysmen hinsichtlich ihres Alters und des posttherapeutischen Outcomes?

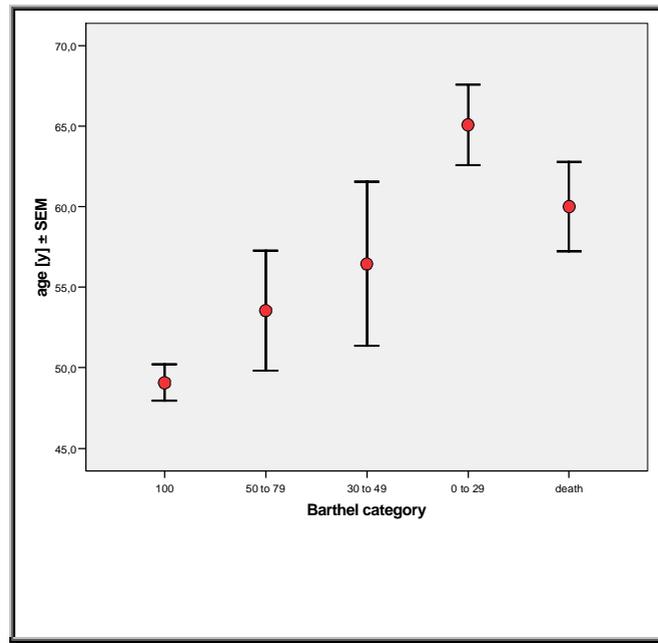


Diagramm 9-10 Barthel-Index gegen Alter der Patienten (symptomatische Aneurysmen)

Für die rupturierten Aneurysmen ließ sich sagen: Mit zunehmendem Alter wuchs der Anteil an niedrigen Barthel-Werte, das bedeutet, ein schlechterer klinischer Befund wurde vorgefunden. Im Bereich der Todesfälle waren nicht die ältesten Patienten zu finden, dass Mittel lag bei 60 Jahren. Unterwirft man die erhobenen Werte einer statistischen Prüfung, lässt sich bzgl. Barthel-Index und Alter eine hoch signifikante Abhängigkeit nachweisen ($p = 1,0 \times 10^{-6}$).

			Age [y]	Barthel-Index
Spearman-Rho	age [y]	Korrelationskoeffizient	1,000	-,359
		Sig. (2-seitig)	.	,0000010
		N	209	199
	Barthel-Index	Korrelationskoeffizient	-,359	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	199	199

Tabelle 6-10 Spearman-Rho-Test: Die Abhängigkeit Barthel-Index und Alter innerhalb der Gruppe der sympt. Aneurysmen zeigt sich signifikant

9.2.4.3. Mortalitätsrate

Die Mortalitätsrate nach EVT lag insgesamt bei 9,7%, dabei betrug der Anteil der rupturierten Aneurysmen 97%.

9.2.5. Coildesign

Um herauszufinden, ob und wie sich unterschiedliche Coildesigns auf die endovaskuläre Verschlussrate auswirken, prüften wir zunächst, welche Spiralen bei unseren Patienten eingesetzt wurden:

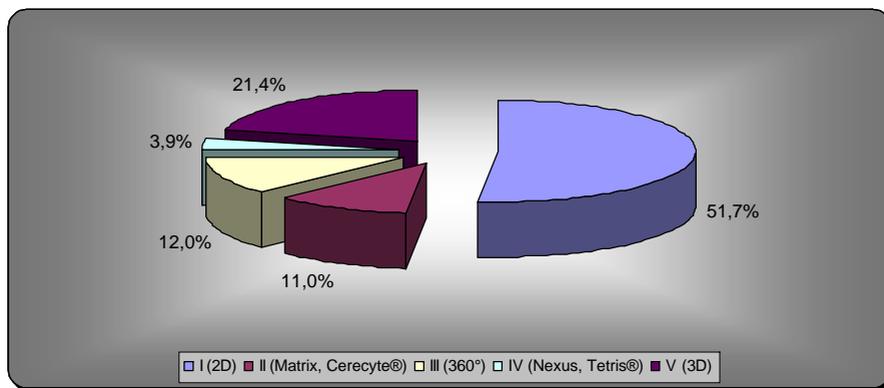


Diagramm 9-11 Prozentualer Anteil der in der vorliegenden Studie verwendeten Coils

Verwendet wurden 51,7% „bare platinum“ 2D-Coils und 21,4% „bare platinum“ 3D-Coils. Desweiteren wurden bei 12% der Fälle der 360° Coil (Gruppe 3) eingesetzt. In 11% wurden Spiralen der Gruppe 2 („Matrix/Cerecyte®“) und in 3,9% die der Gruppe 4 („Tetrus/Nexus®“) benutzt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung des verwendeten Materials:

Coildesign	SA – n (%)	AA – n (%)	Alle – n (%)
Anzahl Aneurysmen	232 (100)	151 (100)	383 (100)
I (2D)	129 (55,6)	69 (45,7)	198 (51,7)
II (Matrix, Cerecyte[®])	24 (10,3)	18 (11,9)	42 (11,0)
III (360°)	28 (12,1)	18 (11,9)	46 (12,0)
IV (Nexus, Tetris[®])	6 (2,6)	9 (6,0)	15 (3,9)
V (3D)	45 (19,4)	37 (24,5)	82 (21,4)

Tabelle 9-13 Verteilung des verwendeten Coildesigns
 *360 Coils wurden als Spezialcoil gesondert, sowie auch als 3D-Coil gewertet

Bei der Therapie rupturierter Aneurysmen wurden 55,6% „bare platinum“ 2D-Coils und 19,4% „bare platinum“ 3D-Coils verwendet. Desweiteren wurde bei 12,1% der Fälle der 360° Coils eingesetzt. In 10,3% der Fälle wurden Spiralen der Gruppe „Matrix/Cerecyte[®]“ und in 2,6% Coils der Gruppe „Tetris/Nexus[®]“ benutzt. Zur Behandlung asymptomatischer Aneurysmen wurden dazu im Vergleich mehr 3D (24,5%) und weniger 2D-Coils (45,7%) eingesetzt. Zudem wurden verhältnismäßig mehr „Tetris/Nexus[®]“ (9%) und weniger häufig „Matrix/Cerecyte[®]“- und 360°-Spiralen benutzt (je 18%).

9.2.6. Initiale Packungsdichte

Nun richten wir unser Augenmerk auf die Packungsdichte. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden vier Packungsdichte-Kategorien definiert:

Kategorie	Packungsdichte in %
1	<10%
2	=10 - <20%
3	=20 - <30%
4	≥30%

Tabelle 9-14 Einteilung der Packungsdichte in Kategorien

Im nachfolgenden Schaubild wird die Verteilung der erreichten Packungsdichten dargestellt:

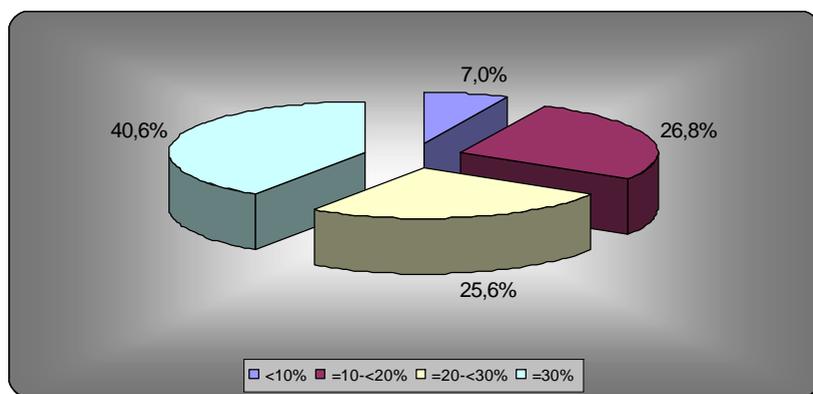


Diagramm 9-12 Erreichte Packungsdichte, aufgeteilt in die Kategorien 1-4

Bei nahezu der Hälfte der therapierten Aneurysmen wurde eine Packungsdichte $\geq 30\%$ erreicht. Fast gleich groß war der Anteil im Bereich der Packungsdichte von $\geq 10\%$ bis $< 30\%$. Nur 7% aller therapierten Aneurysmen waren $< 10\%$ gepackt.

Vergleicht man die Populationen symptomatische zu asymptomatische Aneurysmen so lässt sich sagen, erstere wurden tendenziell dichter gepackt, im Mittel lag die Packungsdichte bei 28%, bei den asymptomatischen bei 26,9%. Innerhalb der Packungskategorie 1 war die Differenz am geringsten (0,2%), bei Kategorie 4 am höchsten (2,1%).

	SA – n (%)	AA – n (%)	Alle – n (%)
Anzahl Aneurysmen	210 (100)	145 (100)	355 (100)
PD			
I (<10%)	15 (7,1)	10 (6,9)	25 (7,0)
II (≥ 10 bis <20%)	55 (26,2)	40 (27,6)	95 (26,8)
III (≥ 20 bis <30%)	53 (25,2)	38 (26,2)	91 (25,6)
IV ($\geq 30\%$)	87 (41,4)	57 (39,3)	144 (40,6)
Im Mittel (%)	28,0	26,9	27,6

Tabelle 9-15 Erreichte Packungsdichte (PD)

9.3. TEIL C - VERSCHLUSSVERHALTEN ENDOVASKULÄR BEHANDELTEN ANEURYSMEN

Gecoilt wurden 210 symptomatische und 151 asymptomatische Aneurysmen, die Gesamtzahl belief sich damit auf n= 361.

Darstellung der Verschlussrate bei allen betrachteten Fällen unmittelbar nach Intervention:

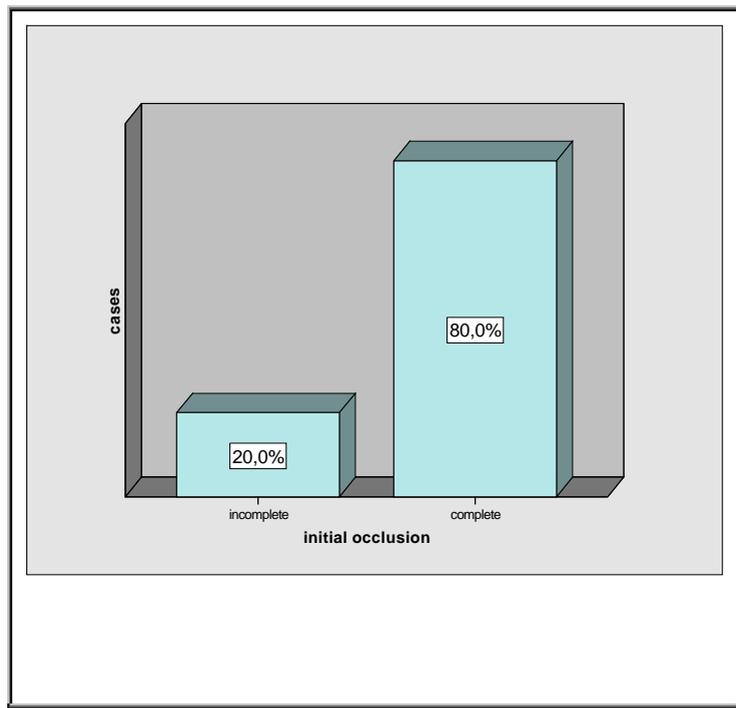


Diagramm 9-13 Verschlussrate nach Intervention

Von den endovaskulär therapierten Aneurysmen konnten initial 80% komplett okkludiert werden, während sich bei 20% eine Restperfusion zeigte.

In der Gruppe der symptomatischen Aneurysmen konnten 83,9% und innerhalb der asymptomatischen 72% initial komplett okkludiert werden.

Was beeinflusst das Verschlussverhalten über die Zeit?

Dazu wurde das Kollektiv betrachtet, welches initial komplett verschlossen war und an den Nachkontrollen teilgenommen hatte. Berücksichtigt wurde der Zeitabschnitt von Februar 2000 bis einschließlich Dezember 2006. Kontrolle 3 ist die letzte erfasste Kontrolle.

	Okklusion	Mittlerer BZR - Tage/Monate
Kontrolle 1		189/6,3
n (%) (der initial komplett okkludierten Aneurysmen)	144 von 284 (50,7)	
Komplett - n (%)	106 (73,6)	
Inkomplett - n (%)	38 (26,4)	
Kontrolle 2		573/19,1
n (%) (der bei K1 komplett okkludierten Aneurysmen)	51 von 106 (48,1)	
Komplett - n (%)	46 (90,2)	
Inkomplett - n (%)	5 (9,8)	
Kontrolle 3		836/27,9
n (%) (der bei K2 komplett okkludierten Aneurysmen)	14 von 46 (30,4)	
Komplett - n (%)	10 (71,4)	
Inkomplett - n (%)	4 (28,6)	

Tabelle 9-16 Verschlussverhalten über die Zeit (BZR=Beobachtungszeitraum, K=Kontrolle)

Insgesamt waren 51 der 144 initial komplett okkludierten Patienten bei der ersten Nachkontrolle. 106 (73,6%) waren zu dem Zeitpunkt komplett verschlossen, 38 (26,4%) zeigten eine Wiedereröffnung am Aneurysmahals („neck remnant“). Bei Kontrolle 2 waren noch 46 der 51 bei Kontrolle 1 komplett okkludierten Aneurysmen vollständig verschlossen (mittlerer Beobachtungszeitraum 19,1 Monate). Bei der letzten Kontrolle waren 71,4% der bei der vorangegangenen Kontrolle noch komplett okkludierten Aneurysmen auch hier noch vollständig verschlossen (mittlerer Beobachtungszeitraum 27,9 Monate).

Nun erfolgte die gesonderte Betrachtung innerhalb der Subpopulationen symptomatische und asymptomatische Aneurysmen:

	SA	AA
Kontrolle 1		
n	82	62
Mittlerer BZR (Tage/Monate)	199/6,6	175/5,8
Komplett - n (%)	62 (75,6)	44 (71,0)
Inkomplett - n (%)	20 (24,4)	18 (29,0)
Kontrolle 2		
n (der bei K1 komplett okkludierten Aneurysmen)	29 von 62	22 von 44
Mittlerer BZR (Tage/Monate)	624/20,8	505/16,8
Komplett - n (%)	26 (89,7)	20 (90,9)
Inkomplett - n (%)	3 (10,3)	2 (9,1)
Kontrolle 3		
n (der bei K2 komplett okkludierten Aneurysmen)	7 von 26	7 von 20
Mittlerer BZR (Tage/Monate)	958/31,9	715/28,3
Komplett - n (%)	5 (71,4)	5 (71,4)
Inkomplett - n (%)	2 (28,6)	2 (28,6)

Tabelle 9-17 Verschlussverhalten über die Zeit, betrachtet für symptomatische und asymptomatische Aneurysmen

Bei den symptomatischen Aneurysmen konnte durch die endovaskuläre Therapie initial eine komplette Ausschaltung bei 176 von 210 rupturierten Aneurysmen (83,9%) erfolgen, während sich bei 34 (16,2%) initial ein perfundierter Rest nachweisen ließ. 82 der 176 Patienten (46,6%) kamen zu einem ersten „follow-up“. Dabei zeigten sich 62 Aneurysmen weiterhin komplett okkludiert, also 75,6%. 20 der 82 Patienten (24,4%) wiesen eine Rekanalisation oder Coilkompaktierung auf. Von den 62 Fällen, welche sich innerhalb der ersten Kontrolle noch als komplett verschlossen erwiesen, kamen 29 zu Kontrolle 2. Davon zeigten sich 26 (89,7%) weiterhin vollständig okkludiert und 3 waren mittlerweile rekanalisiert (10,3%). Im Rahmen von Kontrolle 3 konnten 7 von den bei Kontrolle 2 anwesenden 26 Fällen weiter beobachtet werden. 5 der 7 (71,4%) zeigten eine komplette Okklusion, 2 (28,6%) waren mittlerweile rekanalisiert. In der Gruppe der asymptomatischen Aneurysmen zeigten sich, im Vergleich zu den symptomatischen, beim ersten „follow-up“ prozentual weniger noch komplett okkludierte Gefäßausstülpungen (71% zu 75,6%). Bei Kontrolle 2 lagen die asymptomatischen Aneurysmen im Langzeitverschluss besser, bei der letzten Kontrolle ergab sich keine Differenz innerhalb der beiden Gruppen.

9.3.1. Feststehende Einflussgrößen

Nachdem wir nun das Verschlussverhalten endovaskulär behandelter Aneurysmen untersucht hatten, wollten wir in einem weiteren Schritt prüfen, inwieweit bestimmte feststehende Einflussgrößen eine Auswirkung auf die initiale Verschluss- bzw. die Rekanalisierungsrate zeigten. Es wurden als Kriterien Alter und Geschlecht, Aneurysmavolumen und -lokalisierung dahingehend geprüft.

9.3.1.1. Alter und Geschlecht

Die prozentuale Verteilung innerhalb des Geschlechts zum Zeitpunkt der ersten Nachkontrolle zeigte sich unterschiedlich:

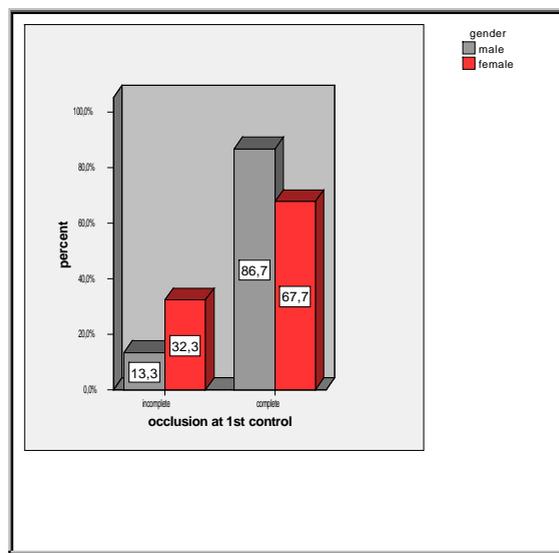


Diagramm 9-14 Prozentuale Verteilung innerhalb des Geschlechts, betrachtet zum Zeitpunkt der ersten Nachkontrolle

Bei den weiterhin komplett okkludierten Aneurysmen fanden sich anteilig mehr Männer als Frauen. Der Chi-Quadrat-Test zeigte bei alleiniger Betrachtung lediglich des Geschlechts zunächst, dass Aneurysmen bei männlichen Personen scheinbar weniger häufig rekanalisiert, als bei weiblichen ($p=0,017$).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,743	1	,017		
Kontinuitätskorrektur	4,807	1	,028		
Likelihood-Quotient	6,262	1	,012		
Exakter Test nach Fisher				,024	,012
Zusammenhang linear-mit-linear	5,703	1	,017		
Anzahl der gültigen Fälle	144				

Tabelle 9-18 Chi-Quadrat-Test: Das Geschlecht zeigt einen Einfluss auf die Rekanalisation

Bei Durchführung einer univariaten Varianzanalyse zur Kontrolle möglicher Intereffekte zwischen Aneurysmagröße und -lokalisierung, Packungsdichte, Alter, Geschlecht und Klinik des Patienten, ergab sich bei Untersuchung des Gesamtkollektives jedoch nur eine Signifikanz hinsichtlich des Alters. Jüngere Patienten rekanalisiert signifikant häufiger ($p=0,009$). Somit spielte alleine das Geschlecht keine Rolle.

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	54836,869	20	2741,843	1,522	,086
Konstanter Term	6,144	1	6,144	,003	,954
vol_ml	563,110	1	563,110	,313	,577
Lokal	21722,808	9	2413,645	1,340	,223
Packv	1747,358	1	1747,358	,970	,327
Alter	12597,140	1	12597,140	6,994	,009
Geschl	632,583	1	632,583	,351	,555
Bimax	829,715	1	829,715	,461	,499
HH	274,661	1	274,661	,152	,697
Fehler	217934,624	121	1801,113		
Gesamt	1040038,000	142			
Korrigierte Gesamtvariation	272771,493	141			

Tabelle 9-19 Univariate Varianzanalyse mit der Fragestellung, welche Variable einen Einfluss auf die Rekanalisation zeigt

Das nachfolgende Schaubild verdeutlicht nochmals, dass die Träger der Aneurysmen, welche sich bei der ersten Kontrolle noch komplett verschlossen zeigten, älter waren, im Vergleich zu denen, die zu diesem Zeitpunkt eine Reperfusion aufwiesen.

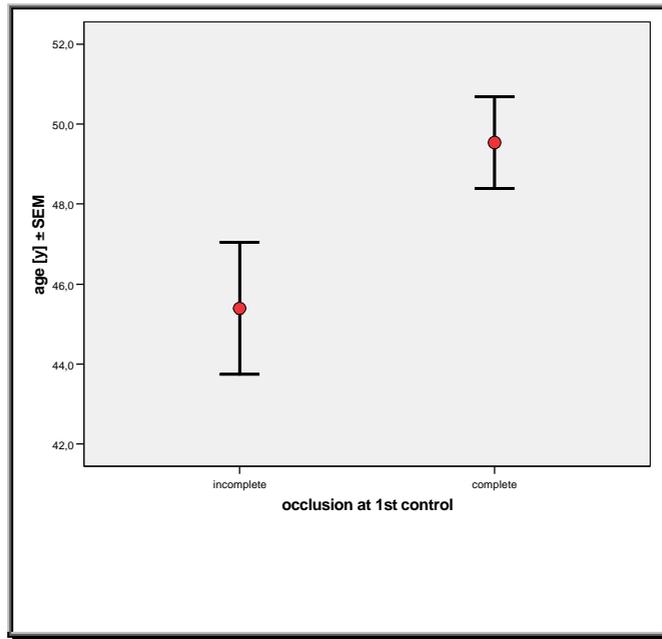


Diagramm 9-15 Durchschnittsalter bei der ersten Nachkontrolle im Vergleich komplette Okklusion und Restperfusion

Im nächsten Schritt sollte dann geprüft werden, inwieweit das Alter hinsichtlich einer Rekanalisation innerhalb symptomatischer und asymptomatischer Aneurysmen eine Rolle spielt.

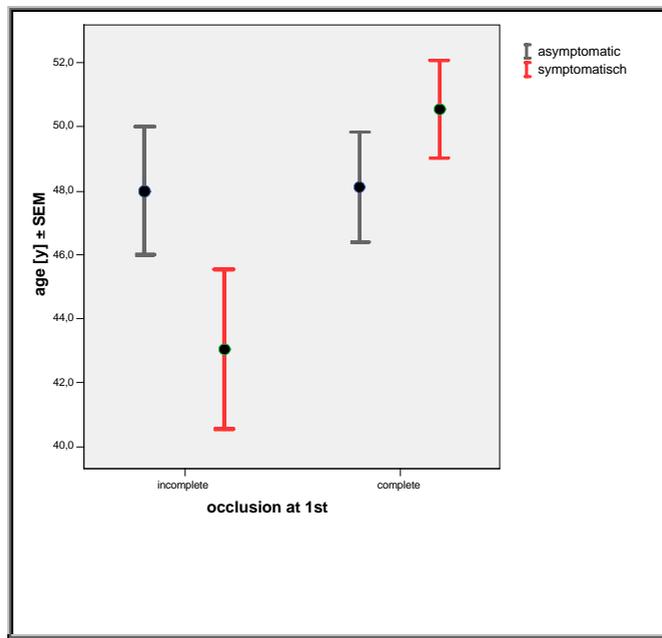


Diagramm 9-16 Alter im Bezug auf Rekanalisation bei Kontrolle 1, betrachtet für sympt. und asympt. Aneurysmen

Das Schaubild zeigt, dass das Alter interessanterweise nur innerhalb der symptomatischen Aneurysmen einen Einfluss auf die Rekanalisation hatte. Unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests bestätigte sich dies. Bei symptomatischen Aneurysmen erwies sich das

Alter hinsichtlich der Rekanalisation signifikant ($p=0,016$), dagegen bei den asymptomatischen nicht ($p=0,858$).

	occl. 1st control	N	Mittl. Rang	Rangsumme
age [y]	incomplete	18	30,86	555,50
	Complete	44	31,76	1397,50
	Gesamt	62		
				age [y]
Mann-Whitney-U				384,500
Wilcoxon-W				555,500
Z				-,179
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)				.858

	occl. 1st control	N	Mittl. Rang	Rangsumme
age [y]	incomplete	20	30,33	606,50
	complete	62	45,10	2796,50
	Gesamt	82		
				age [y]
Mann-Whitney-U				396,500
Wilcoxon-W				606,500
Z				-2,416
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)				.016

Tabelle 9-20 Mann-Whitney-U-Test: Alter bzgl. Rekanalisation signifikant bei sympt., nicht signifikant bei asympt. Aneurysmen

9.3.1.2. Aneurysmavolumen

Hat die Größe des Aneurysmas einen Einfluss auf die initial erreichte Verschlussrate?

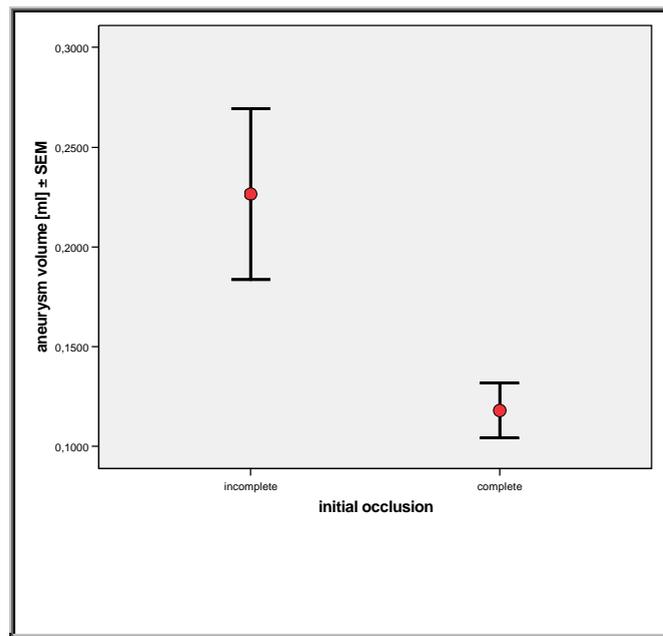


Diagramm 9-17 Aneurysmavolumen betrachtet im Hinblick auf Verschlussrate unmittelbar nach Intervention

Unter Zugrundelegung des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich, dass große Aneurysmen direkt nach Intervention signifikant häufiger inkomplett verschlossen waren als kleine Gefäßausstülpungen ($p=0,008$). Damit erwies sich die Aneurysmagröße als signifikanter Faktor für die initiale Okklusionsrate.

	initial occlusion	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
total volume [ml]	incomplete	71	206,68	14674,00
	complete	284	170,83	48516,00
	Gesamt	355		
packing density [%]	incomplete	71	150,36	10675,50
	complete	284	184,91	52514,50
	Gesamt	355		
			total volume [ml]	
Mann-Whitney-U			8046,000	
Wilcoxon-W			48516,000	
Z			-2,639	
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			,008	

Tabelle 9-21 Mann-Whitney-U-Test: Aneurysmavolumen signifikant hinsichtlich initialer Okklusion

Nun wurde im Rahmen des ersten „follow-up's“ geprüft, wie sich die Rekanalisationsrate hinsichtlich der Aneurysmagröße verhielt.

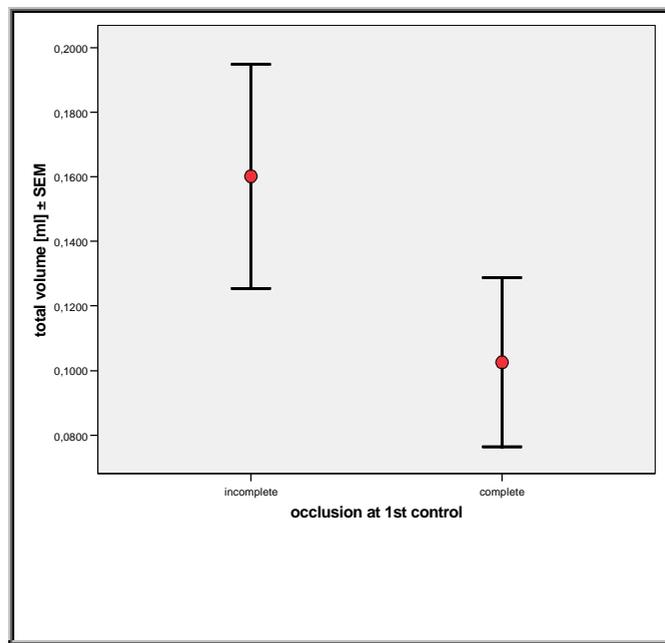


Diagramm 9-18 Einfluss des Aneurysmavolumens auf die Verschlussrate bei Kontrolle 1

Große Aneurysma waren primär nicht nur weniger dicht verschlossen, sie rekanalisierten auch signifikant häufiger (Mann-Whitney-U-Test $p=0,006$).

	occlusion at 1st control	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
total volume [ml]	incomplete	38	88,39	3359,00
	complete	106	66,80	7081,00
	Gesamt	144		
packing density [%]	incomplete	38	60,28	2290,50
	complete	106	76,88	8149,50
	Gesamt	144		
		total volume [ml]	packing density [%]	
Mann-Whitney-U		1410,000		1549,500
Wilcoxon-W		7081,000		2290,500
Z		-2,745		-2,106
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,006		,035

Tabelle 9-22 Mann-Whitney-U-Test: Aneurysmavolumen signifikant hinsichtlich Rekanalisation

Nachfolgend haben wir uns die Aneurysmagröße im Vergleich symptomatische zu asymptomatische Aneurysmen angeschaut.

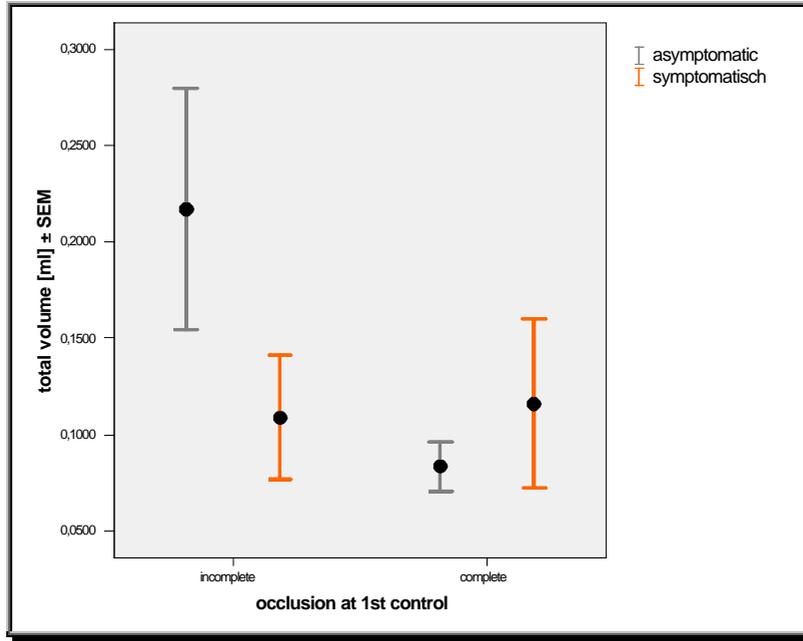


Diagramm 9-19 Aneurysmagröße im Bezug auf die Rekanalisationsrate bei sympt. und asymptomatischen Aneurysmen

Bei den asymptomatischen Aneurysmen zeigte sich, dass große Aneurysmen eher rekanalisiert als kleine Gefäßausackungen ($p=0,016$). Bei den symptomatischen Aneurysmen spielte allein die Größe bzgl. der Rekanalisation jedoch keine signifikante Rolle ($p=0,121$).

		total volume [ml]			total volume [ml]
SA	Mann-Whitney-U	477,000	AA	Mann-Whitney-U	241,000
	Wilcoxon-W	2430,000		Wilcoxon-W	1231,000
	Z	-1,551		Z	-2,408
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.121		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.016

Tabelle 9-23 MWU-Test: Die Aneurysmagröße spielt nur bei den asympt. Gefäßausackungen hinsichtl. der Rekanalisation eine signifikante Rolle

9.3.1.3. Lokalisation

Eine weitere Fragestellung war, ob sich die Lokalisation des Aneurysmas maßgeblich für die Rekanalisation zeigt:

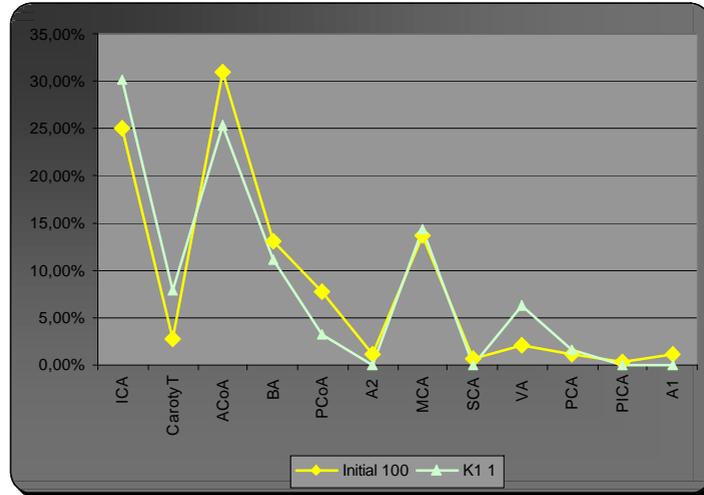


Diagramm 9-20 Verschlussrate initial und bei Kontrolle - betrachtet im Zusammenhang mit Aneurysmalokalisation

Diagramm 9-20 lässt vermuten, dass der Grund der Rekanalisation endovaskulär therapierter Aneurysmen nicht in der Lokalisation zu suchen ist, denn die oben gezeigten Kurven - sowohl für die initial komplett okkludierten (gelbe Kurve, initial 100), als auch der – bei Kontrolle 1 - rekanalisierten Aneurysmen (grüne Kurve, K1_1), präsentierten sich nahezu deckungsgleich. Der dazu durchgeführte Chi-Quadrat-Test ergab entsprechend keine Signifikanz (p=0,147). Insbesondere Media-Aneurysmen zeigten sich nicht häufiger reperfundiert als Aneurysmen lokalisiert an anderen zerebralen Arterien.

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
localization ≠ occlusion at 1st control	144	50,7%	140	49,3%	284	100,0%
	Wert		df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		
Chi-Quadrat nach Pearson	13,363		9	,147		
Likelihood-Quotient	13,598		9	,137		
Zusammenhang linear-mit-linear	1,841		1	,175		
Anzahl der gültigen Fälle	144					

Tabelle 9-24 Chi-Quadrat-Test: Die Lokalisation des Aneurysmas zeigt keinen Einfluss auf die Rekanalisation

Aufgrund des unterschiedlichen Vorkommens symptomatischer und asymptomatischer Aneurysmata wollten wir dieses nochmals getrennt für beide Gruppen prüfen:

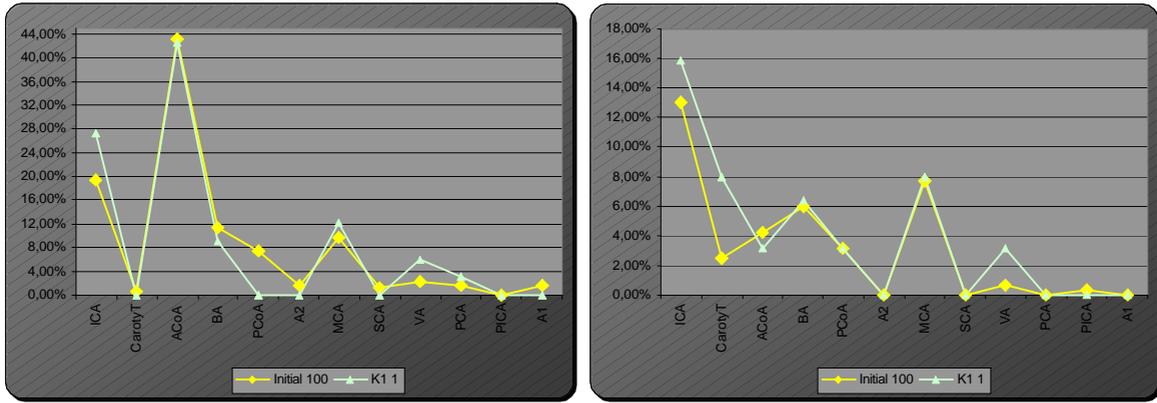


Diagramm 9-21 Okklusionsrate initial und bei Kontrolle 1 - betrachtet im Zusammenhang mit Aneurysmalokalisation (links symptomatische, rechts asymptomatische Aneurysmen)

Die Variable Lokalisation zeigte sich auch bei getrennter Betrachtung der symptomatischen und asymptomatischen Aneurysmen in den meisten Fällen nicht signifikant ausschlaggebend für eine Rekanalisation (s. Tabelle 9-25). Die beiden Schaubilder verdeutlichen nochmals gut die unterschiedliche Lokalisation innerhalb der beiden Gruppen.

		localization			localization
SA	Mann-Whitney-U	498,500	AA	Mann-Whitney-U	337,000
	Wilcoxon-W	708,500		Wilcoxon-W	508,000
	Z	-1,383		Z	-,948
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,167		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,343

Tabelle 9-25 Mann-Whitney-U-Test: Die Lokalisation sympt. und asympt. Aneurysmen zeigt keinen Einfluss auf die Rekanalisation

Nun betrachteten wir die Lokalisation bezogen auf die unterschiedlichen Flussgegebenheiten bei Seitwand- und Bifurkationsaneurysmen unter dem Aspekt, rekanalisieren rupturierte Aneurysmen an Bifurkationen häufiger:

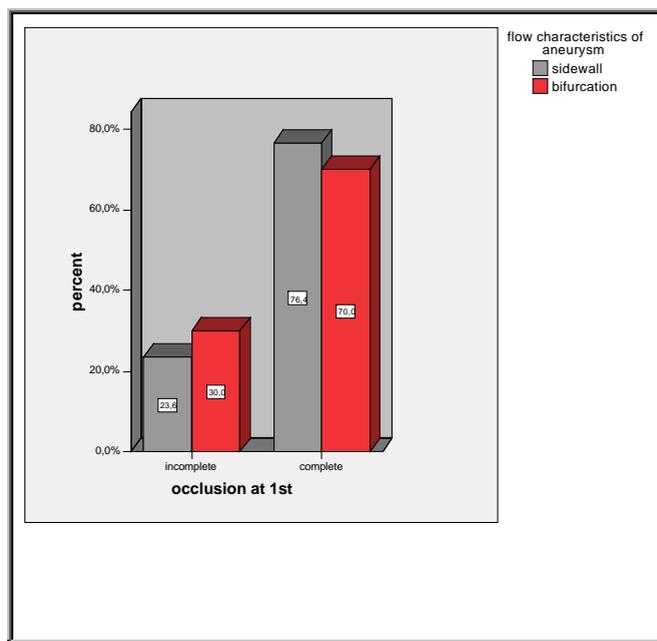


Diagramm 9-22 Rekanalisationsrate bezogen auf Seitwand- und Bifurkationsaneurysmen

Unter den bei Kontrolle weiterhin komplett verschlossenen rupturierten Aneurysmen fanden sich minimal mehr Seitwand- als Bifurkationsaneurysmen. Der Chi-Quadrat-Test aber zeigte, dass die Lage des Aneurysmas am Gefäß keine Rolle bzgl. eines langfristigen Verschluss Erfolges spielte ($p=0,661$).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,194	1	,659		
Kontinuitätskorrektur	,002	1	,962		
Likelihood-Quotient	,187	1	,666		
Exakter Test nach Fisher				,700	,460
Zusammenhang linear-mit-linear	,192	1	,661		
Anzahl der gültigen Fälle	82				

Tabelle 9-26 Chi-Quadrat-Test: Die Lage des rupturierten Aneurysmas am Gefäß zeigt keinen Einfluss auf die Rekanalisation

9.3.2. Zu regulierende Einflussgrößen

9.3.2.1. Coildesign

In Teil B wurde bereits die Verteilung hinsichtlich der Verwendung unterschiedlichen Coildesigns aufgeführt. Aufgrund der geringen Stichprobenzahl schien nur der Vergleich zwischen den Coilformen 2D und 3D sinnvoll. Dabei untersuchten wir, ob bei Verwendung von zwei- gegenüber dreidimensionalen Spiralen ein Unterschied in der Rekanalisationsrate beobachtet werden konnte.

Hinsichtlich der verwendeten Spezialcoils (oberflächenmodifizierter Coil, 360°-Coil) zeigte sich bzgl. der Rekanalisationsrate kein signifikanter Einfluss.

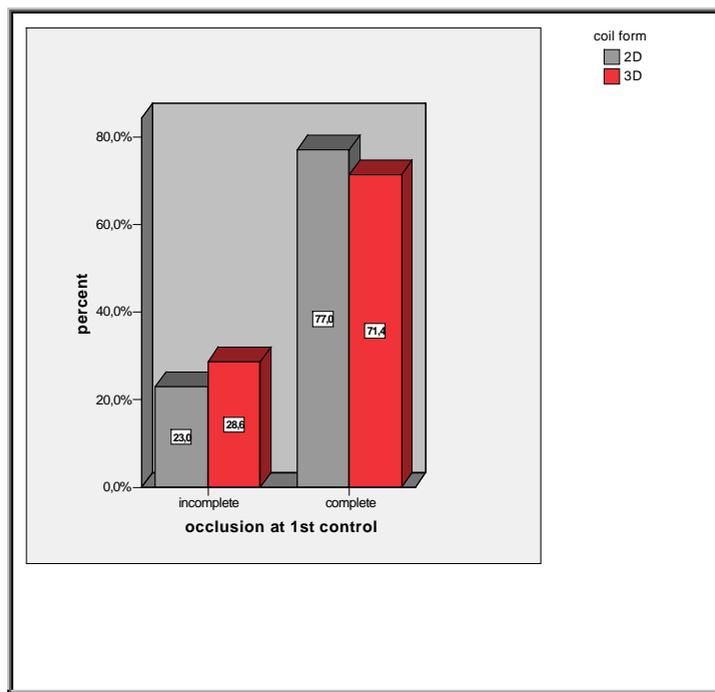


Diagramm 9-23 Verwendung der 2D und 3D-Coils im Bezug auf die Okklusionsrate bei der ersten Kontrolle

Mehr - bei der ersten Kontrolle noch komplett okkludierte - Aneurysmen waren initial mit 2D-Coils gepackt (77%). Die mit 3D-Coils therapierten Aneurysmata zeigten - verglichen mit denen behandelt mit 2D-Spiralen - tendenziell eine stärkere Rekanalisation. Der Chi-Quadrat-Test ergab diesbezüglich einen Trend ($p=0,055$).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,695	1	,055		
Kontinuitätskorrektur	2,944	1	,086		
Likelihood-Quotient	3,560	1	,059		
Exakter Test nach Fisher				,065	,045
Zusammenhang linear-mit-linear	3,669	1	,055		
Anzahl der gültigen Fälle	144				

Tabelle 9-27 Chi-Quadrat-Test: Aneurysmen therapiert mit 2D-Coils scheinen weniger häufig zu rekanalisieren

Betrachtet man den Einfluss der Variable Coilform getrennt für die Gruppen asymptotische und symptomatische Aneurysmen, so zeigte sich bei ersteren im Rahmen eines Chi-Quadrat-Tests, die Coilform signifikant ausschlaggebend für eine Rekanalisation ($p=0,036$). 3D-Coils rekanalisierten häufiger. Bei den symptomatischen Aneurysmen zeigte sich dieser Zusammenhang nicht ($p=0,607$).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,464	1	,035		
Kontinuitätskorrektur	3,314	1	,069		
Likelihood-Quotient	4,354	1	,037		
Exakter Test nach Fisher				,045	,036
Zusammenhang linear-mit-linear	4,392	1	,036		
Anzahl der gültigen Fälle	62				
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,268	1	,605		
Kontinuitätskorrektur	,050	1	,824		
Likelihood-Quotient	,262	1	,609		
Exakter Test nach Fisher				,769	,403
Zusammenhang linear-mit-linear	,264	1	,607		
Anzahl der gültigen Fälle	82				

Tabelle 9-28 Chi-Quadrat-Test: Coilform zeigt sich hinsichtl. der Rekanalisation nur bei den asymptotischen Aneurysmen signifikant

9.3.2.2. Packungsdichte

Weiterhin stellte sich uns die Frage, ob Unterschiede in der primären Packungsdichte einen Einfluss auf die Verschlussrate haben:

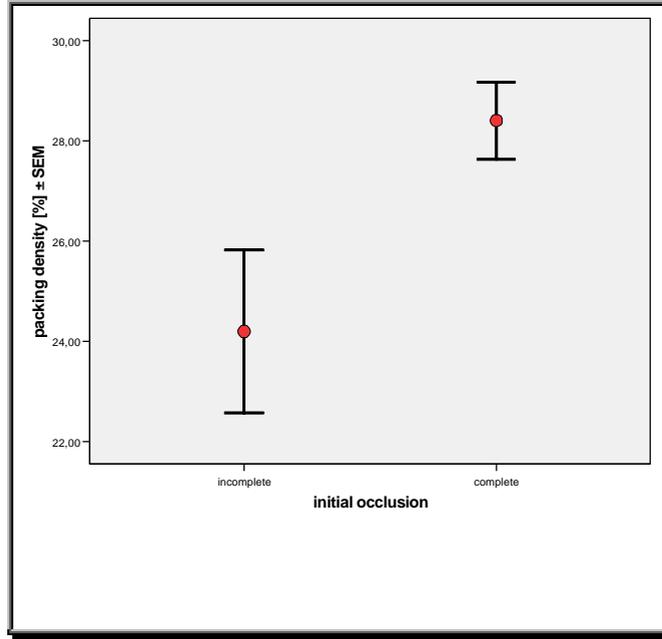


Diagramm 9-24 Packungsdichte betrachtet im Hinblick auf Verschlussrate unmittelbar nach Intervention

Direkt nach Intervention inkomplett verschlossene Aneurysmen wiesen eine niedrigere Packungsdichte auf ($p=0,011$).

	initial occlusion	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
total volume [ml]	incomplete	71	206,68	14674,00
	complete	284	170,83	48516,00
	Gesamt	355		
packing density [%]	incomplete	71	150,36	10675,50
	complete	284	184,91	52514,50
	Gesamt	355		
	total volume [ml]	packing density [%]		
Mann-Whitney-U	8046,000	8119,500		
Wilcoxon-W	48516,000	10675,500		
Z	-2,639	-2,538		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.008	.011		

Tabelle 9-29 Mann-Whitney-U-Test: Die Packungsdichte erweist sich bezogen auf die initiale Okklusion als signifikant

Welchen Einfluss zeigte nun die Packungsdichte hinsichtlich der Stabilität des Verschlusses bei der ersten Nachkontrolle?

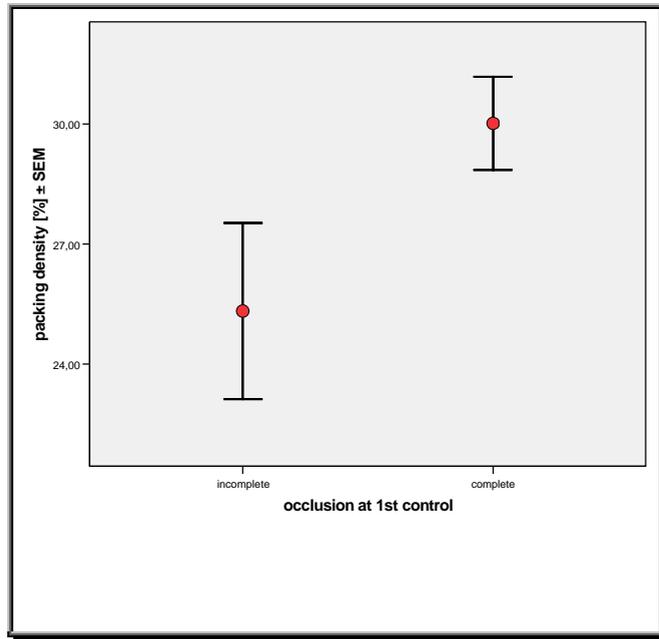


Diagramm 9-25 Einfluss der Packungsdichte auf die Verschlussrate bei Kontrolle 1

Aneurysmen mit initial hoher Packungsdichte zeigten sich stabil, während solche, die niedrig gepackt waren signifikant häufiger rekanalisierten ($p=0,035$).

	occlusion at 1st control	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
total volume [ml]	incomplete	38	88,39	3359,00
	complete	106	66,80	7081,00
	Gesamt	144		
packing density [%]	incomplete	38	60,28	2290,50
	complete	106	76,88	8149,50
	Gesamt	144		
		packing density [%]		
Mann-Whitney-U		1549,500		
Wilcoxon-W		2290,500		
Z		-2,106		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,035		

Tabelle 9-30 Mann-Whitney-U-Test: Die Packungsdichte erweist sich hinsichtl. der Rekanalisation als signifikant

Nachfolgend haben wir uns die Packungsdichte im Rahmen eines Vergleiches symptomatischer zu asymptomatischer Aneurysmen angeschaut.

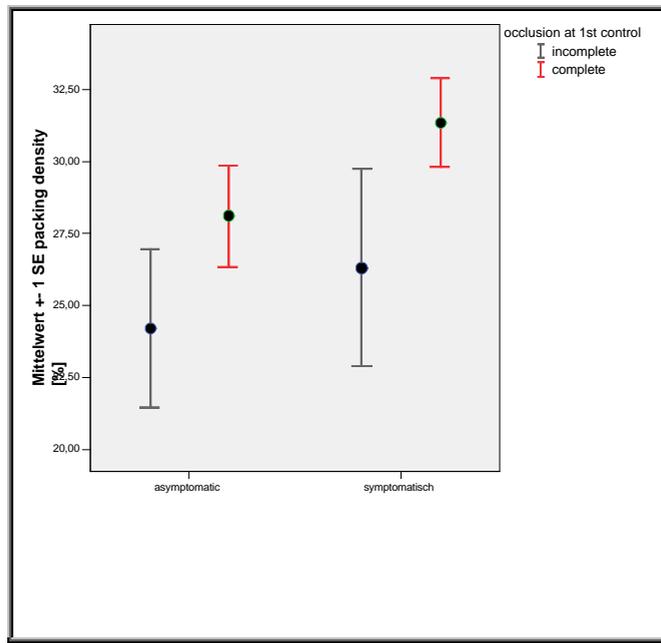


Diagramm 9-26 Einfluss der Packungsdichte auf die Verschlussrate bei Kontrolle 1, getrennt betrachtet nach symptomatischen und asymptomatischen Aneurysmen

Bei der ersten Nachkontrolle zeigten sich die symptomatischen Aneurysmen dichter gepackt, ihre mittlere Packungsdichte lag bei 28,01%.

9.3.3. Korrelation verschiedener Variablen

Nachdem nun untersucht wurde, inwieweit einzelne Variablen Einfluss auf die Rekanalisation zeigten, wollten wir anschließend prüfen, wie sich bestimmte Faktoren in Korrelation miteinander verhalten. Dies wurde in einem separaten Abschnitt aufgeführt, um eine gewisse Übersichtlichkeit zu erhalten.

9.3.3.1. Aneurysmavolumen und Packungsdichte

Betrachtung der beiden Variablen zunächst für den Zeitpunkt direkt nach Intervention:

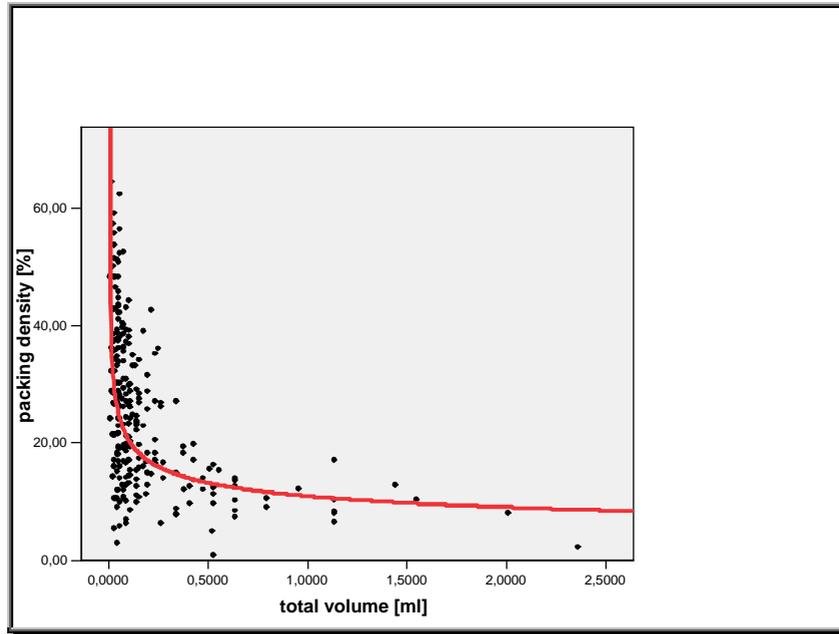


Diagramm 9-27 Packungsdichte in Korrelation mit Aneurysmavolumen direkt nach Intervention

Mit Hilfe des Spearman-rho-Tests konnte eine hoch signifikante Korrelation zwischen Aneurysmavolumen und Packungsdichte ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Diese Abhängigkeit zeigte sich exponentiell. Damit ist gezeigt, dass bei kleineren Aneurysmen i.d.R. eine höhere Packungsdichte erreicht wurde.

			total volume [ml]	packing density [%]
Spearman-Rho	total volume [ml]	Korrelationskoeffizient	1,000	-,581
		Sig. (2-seitig)	.	.000
		N	355	355
	packing density [%]	Korrelationskoeffizient	-,581	1,000
		Sig. (2-seitig)	.000	.
		N	355	355

Tabelle 9-31 Spearman-rho-Tests: Signifikante Korrelation zwischen Aneurysmavolumen und Packungsdichte

Das nachfolgende Fehlerbalkendiagramm verdeutlicht nochmals die Korrelation des Aneurysmavolumens und der Packungsdichte, bezogen auf die direkt nach Intervention erreichte Okklusion:

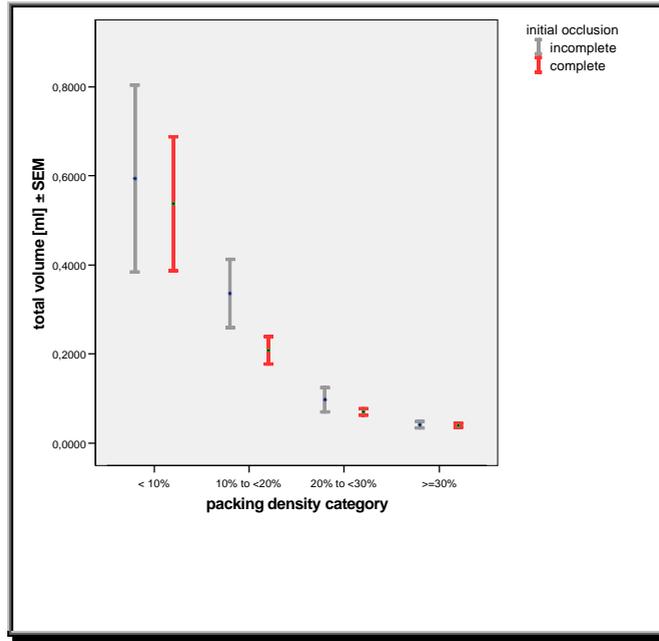


Diagramm 9-28 Packungsdichte in Korrelation zu Aneurysmavolumen direkt nach Intervention

Die obere Graphik zeigt, dass große Aneurysmen nur eine kleine Packungsdichte erreichen. Große Aneurysmen waren häufiger inkomplett verschlossen.

Das nächste Diagramm zeigt die Korrelation der beiden Faktoren zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle.

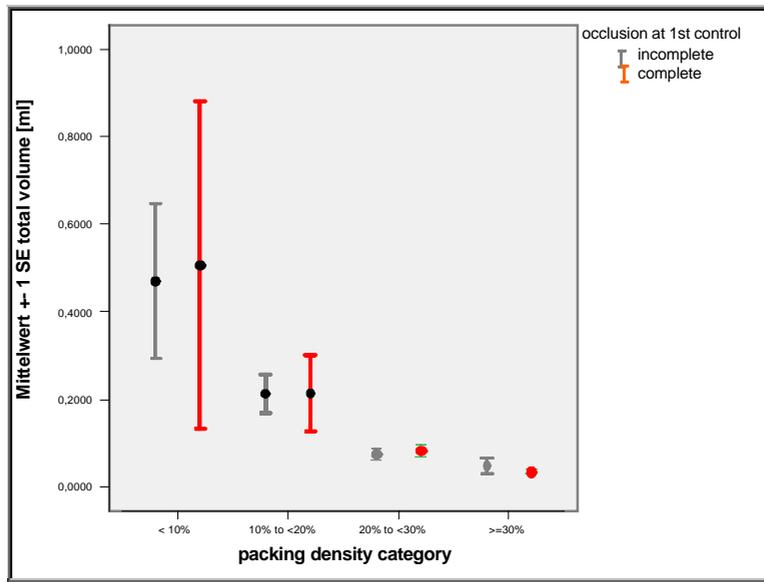


Diagramm 9-29 Packungsdichte in Korrelation zu Aneurysmavolumen beim ersten „follow-up“

Die Auswertung der ersten Nachkontrolle zeigte, dass niedrig gepackte Aneurysmen signifikant häufiger rekanalisiert.

	occlusion at 1st control	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
total volume [ml]	Incomplete	38	88,39	3359,00
	Complete	106	66,80	7081,00
	Gesamt	144		
packing density [%]	Incomplete	38	60,28	2290,50
	Complete	106	76,88	8149,50
	Gesamt	144		
	total volume [ml]	packing density [%]		
Mann-Whitney-U	1410,000	1549,500		
Wilcoxon-W	7081,000	2290,500		
Z	-2,745	-2,106		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006	,035		

Tabelle 9-32 MWU-Test: Große Aneurys. rekanalisieren sig. häufiger, Aneurysmen mit initial niedriger Packungsdichte rekanalisieren sig. häufiger

9.3.3.2. Packungsdichte und Lokalisation

Geprüft wurde, ob Aneurysmen an unterschiedlichen Lokalisationen unterschiedlich dicht gepackt waren.

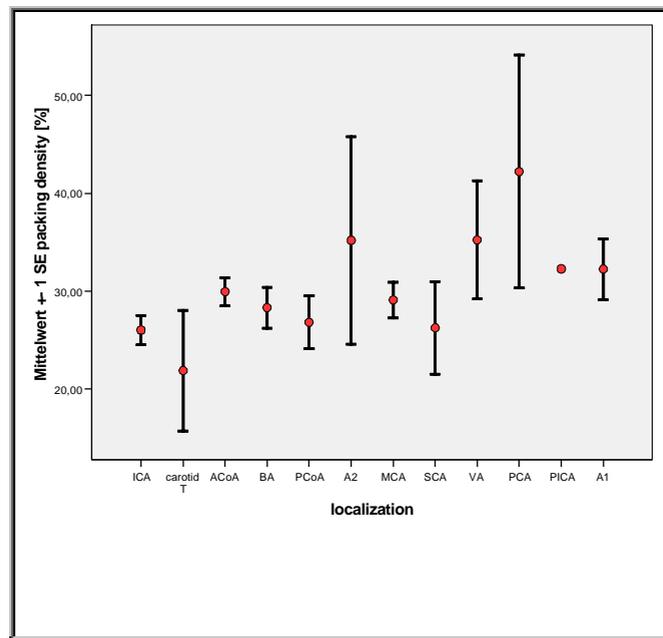


Diagramm 9-30 Packungsdichte betrachtet im Zusammenhang mit der Lokalisation

Vor allem an A. pericallosa (A2), der A. cerebri posterior (PCA) und der A. vertebralis (VA) wurden höhere Packungsdichten erreicht. Diese waren jedoch nicht signifikant.

9.3.3.3. Packungsdichte und Coilform

Nun wurde der Frage, bewirken unterschiedliche Coilformen unterschiedliche Packungsdichten nachgegangen:

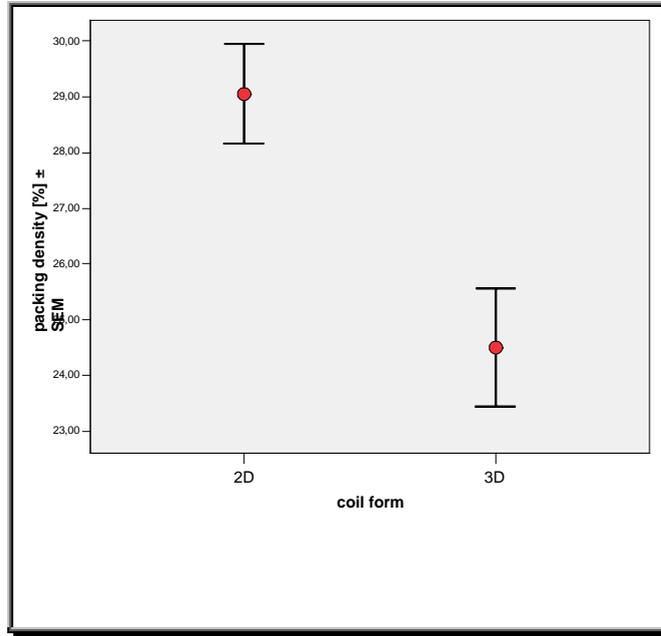


Diagramm 9-31 Verwendung der Coilformen 2D und 3D im Hinblick auf erreichte Packungsdichte

Mit 2D-Coils ließen sich signifikant höhere Packungsdichten erzielen als mit 3D-Coils ($p=0,003$).

	CoilForm	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
packing density [%]	2	238	189,18	45026,00
	3	117	155,25	18164,00
	Gesamt	355		
	packing density [%]			
Mann-Whitney-U	11261,000			
Wilcoxon-W	18164,000			
Z	-2,929			
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	.003			

Tabelle 9-33 Mann-Whitney-U-Test: 2D-Coils erreichen signifikant höhere Packungsdichten

Wie verhielt es sich nun mit der Packungsdichte und der Coilform hinsichtlich einer möglichen Rekanalisation bei Kontrolle?

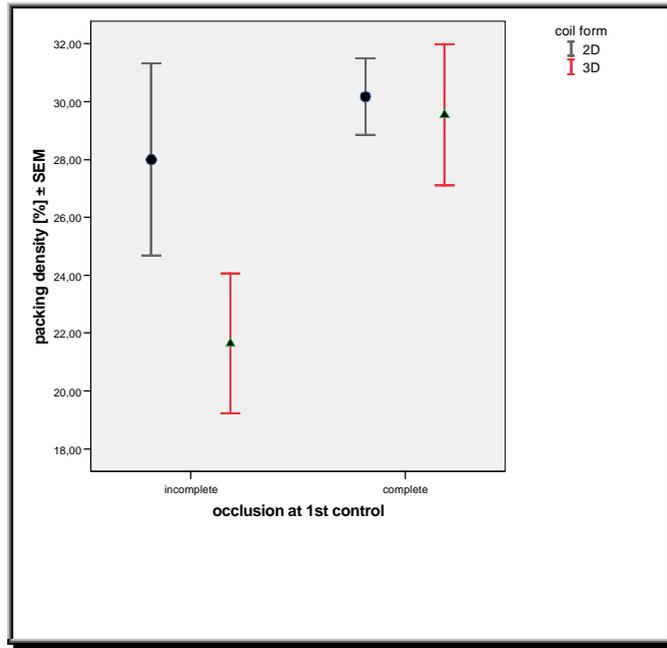


Diagramm 9-32 Packungsdichte bezogen auf verwendete Coilform bei Kontrolle 1

Die Packungsdichte bei 3D-Coils lag im Mittel niedriger als bei 2D-Coils. Weiterhin lässt sich festhalten, dass Aneurysmen, welche sich bei Kontrolle als komplett okkludiert zeigten, tendenziell höher gepackt waren, als solche mit Restbefund. Dies wird v.a. bei Auswertung der Aneurysmen gecoilt mit 3D-Spiralen deutlich.

Vergleicht man nun die Korrelation Packungsdichte zu Coilform zwischen den beiden Gruppen symptomatische und asymptotische Aneurysmen sind folgende Aussagen möglich: Bei asymptotischen Aneurysmen war die Packungsdichte insgesamt niedrig, jedoch nicht signifikant von der Coilform abhängig ($p=0,589$).

Bei den symptomatischen Aneurysmen dagegen war die Packungsdichte signifikant abhängig von der Coilform ($p=0,035$). Symptomatische Aneurysmen mit 3D-Coils wiesen eine niedrigere Packungsdichte als solche mit 2D-Coils auf.

	coil form	N	Mittl. Rang	Rangsumme
packing density [%]	2D	128	92,90	11891,00
	3D	47	74,66	3509,00
	Gesamt	175		
packing density [%]				
MWU	2381,000			
Wilcoxon-W	3509,000			
Z	-2,112			
Asymptot. Signifikanz (2-seitig)	,035			

	coil form	N	Mittl. Rang	Rangsumme
packing density [%]	2D	69	55,72	3845,00
	3D	39	52,33	2041,00
	Gesamt	108		
packing density [%]				
MWU	1261,000			
Wilcoxon-W	2041,000			
Z	-,541			
Asymptot. Signifikanz (2-seitig)	,589			

Tabelle 9-34 MWU Test: Korrelation Packungsdichte mit Coilform im Bezug auf mögliche Rekanalisation: Signifikanz nur bei sympt. Aneurysmen

9.3.4. Verschlussverhalten initial inkomplett okkludierter Aneurysmen, Recoiling und Stenting

	SA	AA	Alle
Initial inkomplette Okklusion (n=71) und bei <u>KONTROLLE 1</u> – n (%)	16 (42,1)	22 (57,9)	38 v. 71 (53,5)
Mittlerer BZR - Tage/Monate	162 (5,4)		
Spontan okkludiert bei Kontrolle 1- n (%)	3 (23,1)	10 (77)	13 (34,2)
Inkomplett okkludiert bei Kontrolle 1 - n (%)	13 (52,0)	12 (48,0)	25 (65,8)
Inkomplett bei Kontrolle 1 (n=25) und bei <u>KONTROLLE 2</u>	8 (44,4)	10 (55,6)	18 v. 25 (72,0)
Mittl. BZR - Tage/Monate	374 (12,5)		
Spontan okkludiert bei Kontrolle 2 - n (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (44,4)
Inkomplett okkludiert bei Kontrolle 2 - n (%)	5 (50,0)	5 (50,0)	10 (55,6)
Inkomplett bei Kontrolle 2 (n=10) und bei <u>KONTROLLE 3</u>	3 (60,0)	2 (40,0)	5 v. 10 (50,0)
Mittl. BZR - Tage/Monate	804 (26,8)		
Spontan okkludiert bei Kontrolle 3 - n (%)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (60,0)
Inkomplett bei Kontrolle 2 - n (%)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (40,0)

Tabelle 9-35 Verschlussverhalten über die Zeit

Von allen endovaskulär behandelten Aneurysmen (n=361) zeigten bereits 20% initial eine Restperfusion. Das Alter dieser Patienten lag im Mittel bei 46,8 Jahren, das Aneurysmavolumen bei 354,2mm³ (6,53mm). Beim ersten „follow-up“ konnten 53,5% der 71 initial inkomplett okkludierten Aneurysmen in ihrem weiteren Verlauf beurteilt werden. 13 (34,2%) zeigten sich spontan verschlossen, 25 (65,8%) wiesen weiterhin einen Restbefund auf. Nur einer der 13 jetzt komplett okkludierten Fälle kam zu einer weiteren Nachsorge, dabei zeigte sich das Aneurysma noch vollständig verschlossen. Von den 25 Aneurysmen mit Restbefund bei Kontrolle 1 waren 8 (44,4%) beim zweiten „follow-up“ (im Mittel 12,5 Monate nach EVT) komplett verschlossen, 10 (55,6%) blieben offen, die restlichen Patienten kamen nicht mehr zur Nachsorge. Bei der letzten Kontrollangiographie (nach durchschnittlich 26,8 Monaten) konnten noch 5 der 10 Aneurysmen mit Restbefund bei Kontrolle 2 beurteilt werden, 2 davon hatten auch hier noch einen Rest, 3 waren komplett okkludiert.

Bei den rupturierten Aneurysmen wiesen 34 von 210 initial eine Restperfusion auf. Zu Kontrolle 1 kamen 16 dieser Patienten, davon konnte bei 3 Aneurysmen ein spontaner Verschluss innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraumes von 9,5 Monaten festgestellt werden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 18,8%. 13 Aneurysmata (81,2%) blieben offen, 4 davon wurden regecoilt (30,8%). Schaut man sich die 4 nachgecoiltten Aneurysmen genauer an, so blieben 2 davon weiterhin verschlossen (durchschnittlicher BZR 12,5 Monate), eines zeigte erneut einen Restbefund. Der Verlauf des vierten Patienten konnte nicht weiter verfolgt werden, da dieser zu einer Nachsorge aus uns unbekanntem Gründen nicht mehr vorstellig wurde.

	SA - n (%)	AA - n (%)	Alle - n (%)
Recoil	18 (69,2)	8 (30,8)	26 von 355 (7,3)
Stent	21 (77,8)	6 (22,2)	27 vob 355 (7,6)

Tabelle 9-36 Anzahl an Recoils und Stents, getrennt betrachtet für symptomatische und asymptomatische Aneurysmen

Betrachtet über den Zeitraum der Studie wurden von allen endovaskulär therapierten Aneurysmen 26 (7,3%) regecoilt, dabei konnte in allen Fällen ein komplikationsloser Verlauf verzeichnet werden. 7,6% des betrachteten Patientengutes wurde mit einem Stent versorgt (Boston Scientific Neuroform Microdelivery, Wing Span), 3% primär, die restlichen in einer 2. Sitzung.

9.3.5. Patienten mit erfolgtem „follow-up“ vs Patienten ohne „follow-up“

Inwieweit unterscheidet sich die Population der Patienten, die an einer Nachkontrolle teilgenommen hatten von denen, die nicht mehr zur Nachkontrolle kamen?

	„follow-up“			kein „follow-up“		
	SA	AA	Alle	SA	AA	Alle
Anzahl Aneurysmen n (%)	98 (53,8)	84 (46,2)	182 (50,4)	112 (62,6)	67 (37,4)	179 (49,6)
Alter (J)	48,9	49,3	49,1	57,3	52,0	56,6
Geschlecht, Frauen - n (%)	63 (64,3)	65 (77,4)	128 (70,3)	78 (69,6)	49 (73,1)	127 (70,9)
Mittlere Aneurysmagröße (mm)	4,8	6,0	5,4	5,1	5,3	5,3
Lokalisation – n	98	84	182	112	67	179
Anterior - n (%)	73 (74,5)	59 (70,2)	132 (72,5)	87 (77,7)	54 (80,6)	141 (78,8)
Posterior - n (%)	25 (25,5)	25 (29,8)	50 (27,5)	25 (22,3)	13 (19,4)	38 (21,2)
Okklusion						
Komplett - n (%)	82 (83,7)	62 (73,8)	144 (79,1)	94 (83,9)	46 (68,7)	140 (78,2)
Inkomplett - n (%)	16 (16,3)	22 (26,4)	38 (20,9)	18 (16,1)	21 (31,3)	39 (21,8)

Tabelle 6-25 Merkmale der Patienten mit und ohne Nachkontrolle

Vergleicht man die Patienten mit und ohne „follow-up“, lag der Altersdurchschnitt in der Gruppe der Patienten ohne weitere Kontrollsequenz höher (56,6 zu 49,1 Jahren). Größe und Lokalisation der Aneurysmen, sowie die initialen Okklusionsergebnisse unterschieden sich innerhalb der beiden Gruppen kaum. Nur ca. 50% nahmen an einer weiteren Nachkontrolle teil.

9.4. ZUSAMMENSCHAU DER AUSGEWERTETEN ERGEBNISSE

ZUSAMMENFASSEND lassen sich bei der Frage nach Einflussgrößen auf das Verschlussverhalten nach EVT unter Einbeziehung der Variablen *Alter* und *Geschlecht* des Patienten, *Aneurysmavolumen* und *-lokalisation*, *klinischer Zustand des Patienten vor und nach Intervention*, *Coildesign* und *Packungsdichte*, folgende Aussagen treffen:

BEZOGEN AUF ALLE ANEURYSMEN

1. Signifikant ausschlaggebend hinsichtlich der Rekanalisation zeigte sich die Variable *Alter* ($p=0,009$). Aneurysmen bei jungen Patienten rekanalisierten häufiger (multivariate Varianzanalyse).
2. Die Tendenz in der univariaten Varianzanalyse, dass Frauen häufiger zu einer Rekanalisation neigen ($p=0,017$), konnte in der multivariate Varianzanalyse nicht bestätigt werden.
3. Initial inkomplett okkludierte Aneurysmen wiesen eine niedrige Packungsdichte auf ($p=0,011$). Eine niedrigere Packungsdichte zeigte eine vermehrte Rekanalisation ($p=0,035$).
4. Große Aneurysmen hatten eine niedrigere Packungsdichte und waren initial häufiger inkomplett okkludiert ($p=0,008$). Große Aneurysmen rekanalisierten häufiger ($p=0,006$).
5. Mit 2D-Coils verschlossene Aneurysmen hatten eine höhere Packungsdichte als mit 3D-Coils verschlossene ($p=0,003$). Dreidimensional verschlossene Aneurysmen rekanalisierten im Trend häufiger ($p=0,055$).

BEIM VERGLEICH SYMPTOMATISCHER UND ASYMPTOMATISCHER ANEURYSMEN ZEIGTEN SICH FOLGENDE UNTERSCHIEDE:

1. Bei symptomatischen Aneurysmen rekanalisierten junge Patienten häufiger ($p=0,016$).
2. Die primäre Packungsdichte lag bei symptomatischen Aneurysmen höher als bei asymptomatischen.
3. Bei symptomatischen Aneurysmen wurde mit 2D-Coils eine höhere Packungsdichte erreicht als mit 3D-Coils ($p=0,035$); bei den asymptomatischen Aneurysmen spielte die Coilform bzgl. der Packungsdichte keine Rolle.
4. Bei symptomatischen Aneurysmen spielte die Aneurysmagröße hinsichtlich der Rekanalisation keine Rolle ($p=0,121$), war aber bei den asymptomatischen Aneurysmen der ausschlaggebende Faktor für die Langzeitstabilität ($p=0,016$).

5. Symptomatische Aneurysmen rekanalisierten seltener als asymptomatische (waren aber im Schnitt auch dichter gepackt).
6. Die gewählte Coilform spielte bzgl. der Rekanalisation bei symptomatischen Aneurysmen keine Rolle, während asymptomatische Aneurysmen, versorgt mit dreidimensionalen Spiralen, signifikant häufiger rekanalisierten ($p=0,036$).
7. Jüngere Patienten mit rupturierten Aneurysmen hatten tendenziell einen besseren H&H-Score ($p=0,085$). Je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Blutung war, umso besser war auch sein klinisches Outcome ($p=1,0 \times 10^{-6}$). Ein niedriger H&H-Score war prädiktiv für ein besseres Outcome.

GEMEINSAMKEITEN BEIM VERGLEICH SYMPTOMATISCHER UND ASYMPTOMATISCHER ANEURYSMEN:

1. Die Lokalisation intracranieller Gefäßaussackungen und auch deren Flussdynamik (Bifurkation-/Seitwandaneurysmen) war in beiden Gruppen nicht für eine Rekanalisation entscheidend.
2. Die Spezialcoils blieben ohne Einfluss.

10. FALLVORSTELLUNGEN

Dieser Abschnitt stellt drei Fälle vor, anhand derer die Möglichkeiten und Grenzen der EVT nochmals bildlich verdeutlicht werden:

Fall 1

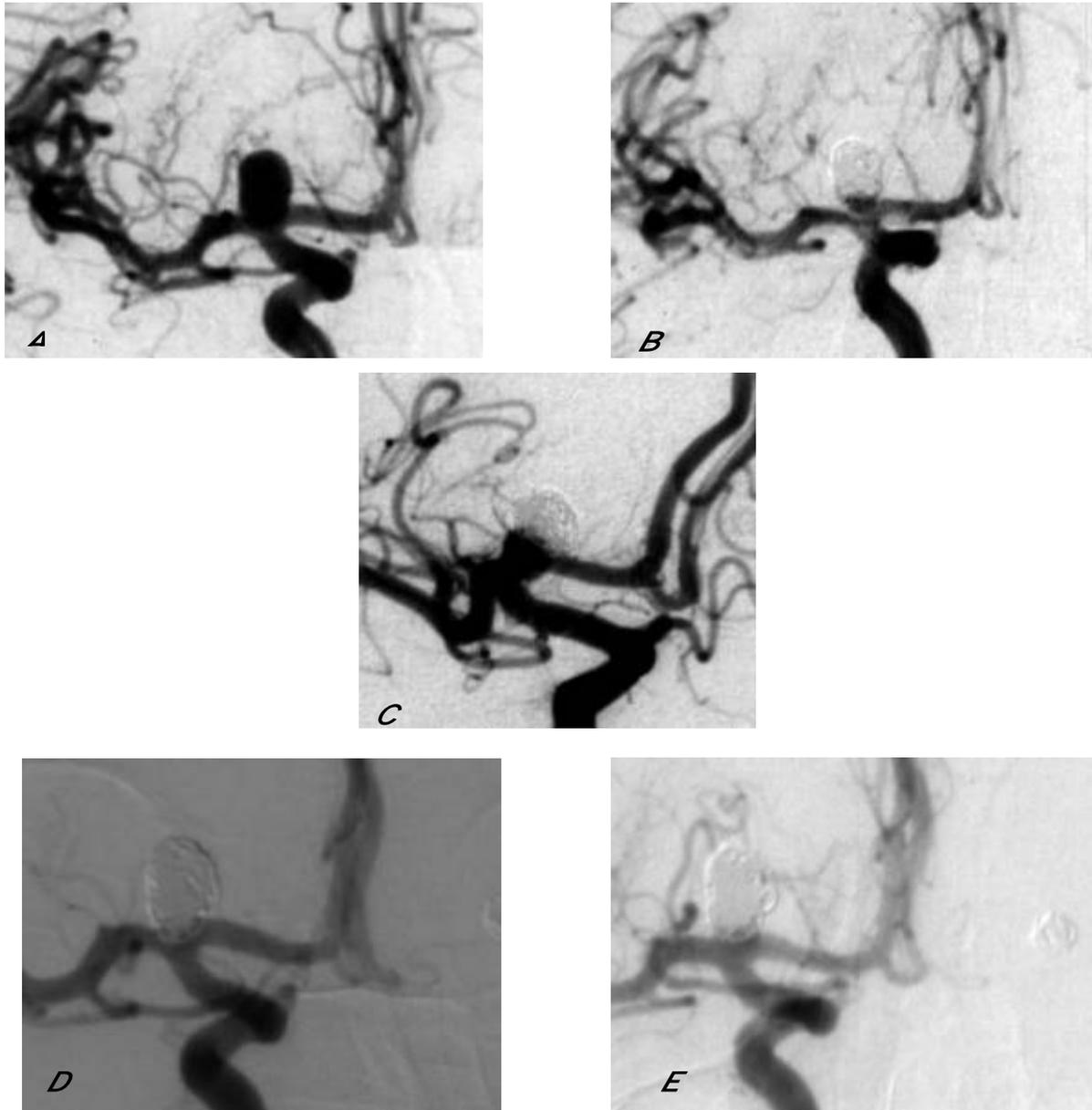


Abbildung 10-1 56jähriger Patient, 6x5mm großes sakkuläres Carotis-T-Aneurysma. **Bild A:** DSA des Aneurysmas vor endovaskulärer Therapie. **Bild B:** DSA nach Coiling: Inkomplette Okklusion mit Darstellung eines kleinen „neck remnant“. **Bild C:** ca. 15 Monate später, zunehmende Füllung mit Kontrastmittel. **Bild D:** Recoiling mit kompletten Verschluss. **Bild E:** Befund ein Jahr nach Recoiling, stabiler Verlauf; *Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*

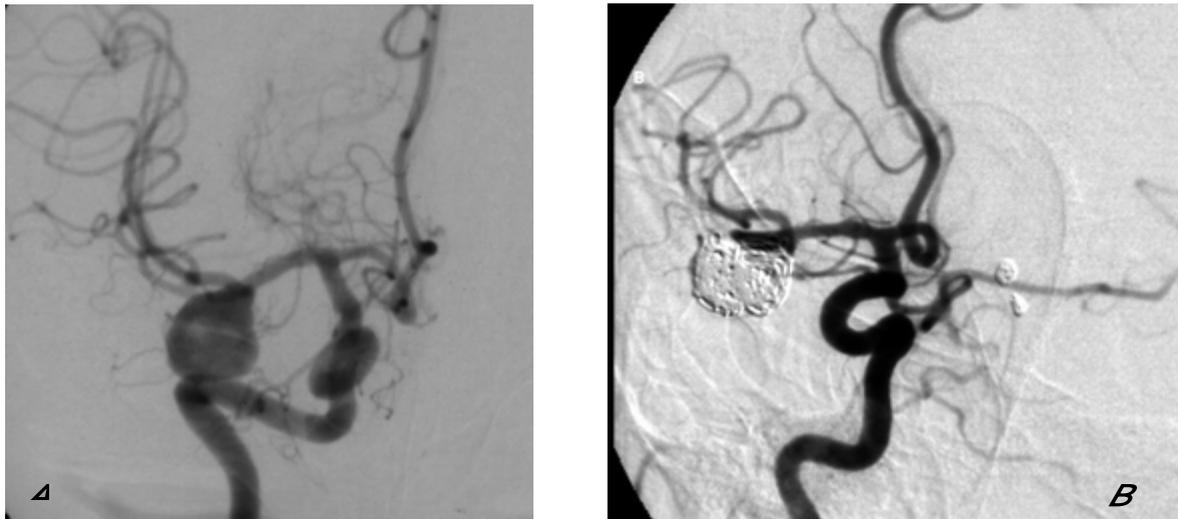
Fall 2

Abbildung 10-2 61jährige Patientin, ca. 10x12mm großes Aneurysma der rechten A. cerebri media **Bild A:** DSA mit Darstellung des Aneurysmas vor endovaskulärer Therapie. **Bild B:** DSA nach kompletter Okklusion des Aneurysmas durch Coiling; *Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie Homburg*

Fall 3

Abbildung 10-3 Asymptomatisches Aneurysma der linken ACoA **Bild A:** DSA des Aneurysmas vor Coiling, **Bild B:** Darstellung des Aneurysmas nach Coiling, mit Restbefund, **Bild C:** Darstellung des Restbefundes durch ceMRA

11. DISKUSSION

Die Ruptur eines intracraniellen Aneurysmas ist mit Abstand (72-95%) die häufigste Ursache einer Subarachnoidalblutung [90]. Diese zeigt sich mit einer medianen Inzidenz von 10/100.000/Jahr [63], [68], [87], als ein häufiges Krankheitsbild, welches unbehandelt mit einer hohen Morbidität und Letalität einhergeht. Mehr als 10% der Betroffenen versterben innerhalb des ersten Tages, weitere 25% innerhalb der ersten 3 Monate. Bei den Patienten, die das Ereignis SAB überleben, bestehen bei über der Hälfte dauerhafte, größere neurologische Defizite. Diese können durch die initiale Blutung, aber auch durch nachfolgende typische Komplikationen, wie Nachblutung, Hydrozephalus oder Vasospasmen, mit der Gefahr von Ischämie und Embolie entstehen. MAYBERG bezifferte das Persistieren einer Morbidität mit 50% bei den Patienten, die die SAB überleben [54]. Die Brisanz dieses Krankheitsbildes erfordert eine rasche, effiziente und dauerhafte Therapie. Hierbei gilt es vor allem, das intracranielle Aneurysma aus dem Blutkreislauf auszuschalten bzw. eine weitere Blutzirkulation innerhalb der Aussackung zu unterbinden. Nur so kann eine letale Rezidivblutung vermieden werden. Die neurochirurgische Versorgung (Clipping) war bis vor einigen Jahren Behandlungsstandard. Aufgrund der hohen Invasivität (Eröffnung der Schädelkalotte) wurde nach alternativen Behandlungsmodalitäten gesucht. Mit Anfang der 90er Jahre durch GUGLIELMI eingeführten, ablösbaren Platin-Spiralen, konnte nun ohne chirurgischen Eingriff, die Okklusion eines Aneurysmas erzielt werden (Coiling). Zwar wird die endovaskuläre Therapie teilweise noch kontrovers diskutiert, doch hat sie mittlerweile einen festen Platz innerhalb der Therapieoptionen bei der Behandlung intracranieller Aneurysmen eingenommen. Die bisher erzielten Behandlungserfolge sind vielversprechend. Im Rahmen der ISAT-Studien stellte sich die endovaskuläre gegenüber der chirurgischen Therapie, bzgl. des Outcomes der Patienten, als überlegen dar [58]. Ein großer Nachteil der endovaskulären Behandlung ist jedoch, die scheinbar höhere Rekanalisationsrate, verbunden mit einer möglichen höheren Rupturrate [59]. Zum heutigen Zeitpunkt sollte somit bzgl. der Therapieoption bei intracraniellen Aneurysmen eine multidisziplinäre Entscheidung zwischen dem endovaskulären Team und der Neurochirurgie getroffen werden.

Da es sich bei der neuroradiologischen Intervention des Coilens um eine relativ junge Therapieoption handelt, gibt es bis dato nur wenige Studien, die das Langzeitverhalten der endovaskulär therapierten Aneurysmen untersuchten. Ziel unserer retrospektiven Analyse war es nun, Aussagen über das Langzeitverhalten endovaskulär therapierter Aneurysmen zu gewinnen. Dabei sollte im Speziellen der Einfluss verschiedener Faktoren, wie Alter und Geschlecht, klinischer Zustand des Patienten vor und nach Behandlung, Größe und Lokalisation der Gefäßaussackung, verwendetes Embolisationsmaterial und initiale

Packungsdichte, auf die primäre Okklusionsrate, sowie die Langzeitstabilität intracranieller Aneurysmen untersucht werden. Es erfolgte im Besonderen auch eine getrennte Berücksichtigung rupturierter Aneurysmen, da wir unterschiedliche Charakteristika zwischen symptomatischen und asymptomatischen pathologischen Gefäßaussackungen vermuteten.

Zwischen Februar 2000 und Dezember 2006 wurden an der Universität Homburg 345 Patienten mit 361 intracraniellen Aneurysmen - darunter 210 rupturierte und 151 nicht-rupturierte - endovaskulär therapiert. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren nachkontrolliert.

Die Entdeckung eines Aneurysmas bringt - in aller Regel - enorme Einschnitte in Bereichen des alltäglichen Lebens mit sich. Sei es durch psychische Komponenten (ständig drohende Gefahr der Ruptur) oder durch bereits eingetretene körperliche Auswirkungen, z.B. durch Druck des Aneurysmas (paralytisches Aneurysma). Die Perforation der pathologischen Gefäßaussackung erfolgt oft im mittleren Lebensalter, einem Zeitpunkt, in dem die meisten der betroffenen Personen noch im Berufsleben stehen. Die damit verbundenen sozial-ökonomischen Kosten sind immens. Wann genau es zur Ruptur eines Aneurysmas kommt, ist nicht vorherzusehen. Bestimmte Faktoren, wie die Lokalisation oder Aussackungen am Aneurysma selber (Babyaneurysma), sowie ein Größenwachstum (Autopsiestudien fanden nur selten asymptomatische Aneurysmen >6 bzw. 9/10mm [7], [30], [31], [55], [106]) können wegweisend sein. Weiterhin diskutiert werden hämodynamische Einflüsse, die intraaneurysmatische Thrombusformation und die Anordnung der Aussackung zum aneurysmatragenden Gefäß (direkt in Hauptströmungsrichtung gelegener Aneurysmahals erweist sich als rupturgefährdeter). Ein weiterer Erklärungsgrund könnte im steigenden Lebensalter der Betroffenen, mit wachsender Zahl an Begleiterkrankungen (v.a. arteriosklerotische Veränderungen und arterielle Hypertonie) und einem gewissen Risikoverhalten von Seiten der Patienten (z.B. Konsum von Nikotin, Alkohol, Kokain) gesehen werden. Denkbar wäre auch, dass die Perforationsgefahr durch eine angeborene Gefäßwandschwäche im Bereich der A. communicans anterior, z.B. an den Austrittsstellen der A2-Äste erhöht wird. Es gibt Autoren, die davon ausgehen, dass die Gefahr einer Ruptur zum Zeitpunkt der Aneurysmaentstehung am größten ist und danach wieder sinkt [57].

Antworten auf die Frage eines Rupturrisikos nichtperforierter Aneurysmen hinsichtlich Größe und Lokalisation, versuchte die ISUIA-Studie (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms [37]) zu geben. Über einen Zeitraum von 8 Jahren wurden in einer prospektiv randomisierten Multicenter-Studie 4060 Patienten untersucht. Unter anderem erforschte man dabei auch das Rupturrisiko bei 1692 Patienten, mit bislang nicht therapierten Aneurysmen. Bei dem 2003 publizierten, prospektiven Teil der Studie, wurden Aneurysmen des hinteren

Stromgebietes als rupturgefährdeter aufgezeigt, verglichen mit dem anterioren Kreislauf. Desweiteren bestand ein Zusammenhang zur Aneurysmagröße. Das kumulative Rupturrisiko nach fünf Jahren, bezogen auf die Aneurysmagröße, wurde wie folgt definiert: 0% (<7mm), 2,6% (7-12mm), 14,5% (13-24mm) und 40% (≥25mm) für Aneurysmen des vorderen Stromgebietes, sowie 2,5% (<7mm), 14,5% (7-12mm), 18,4% (13-24mm) und 50% (≥25mm) für Aneurysmen des hinteren Kreislaufes, bei Patienten ohne bisherige Einblutung aufgrund Ruptur eines Aneurysmas. An der durchgeführten Studie ist jedoch zu kritisieren, dass die häufigste Prädilektionsstelle eines Aneurysmas, die ACoA, mit 10% deutlich unterrepräsentiert war.

Unsere Datenanalyse konnte bei dem Vergleich der Einflussgrößen *Alter*, *Geschlecht*, *Aneurysmagröße* und *-lokalisation* auf die Fragestellung „Auftreten einer Ruptur“, nur die Aneurysmalokalisation als signifikanten Prädiktor einer Ruptur aufzeigen. Alleine die Lokalisation an der ACoA war ein maßgeblicher Faktor für das Perforationsrisiko eines intracraniellen Aneurysmas ($p=1,8 \times 10^{-7}$). Die weiteren untersuchten Variablen, insbesondere die *Aneurysmagröße*, zeigten hinsichtlich einer möglichen Ruptur keine Relevanz. Dies steht im Einklang mit aus Autopsiestudien gewonnenen Ergebnissen [31], [56], [80]. Auch hier fanden sich rupturierte Aneurysmen vorwiegend an der A. communicans anterior.

Das Vorkommen rupturierter und nicht-rupturierter Aneurysmen zeigte sich different. Dieses deutet daraufhin, dass der Entstehungsort einer pathologischen Gefäßaussackung einen wesentlichen Faktor hinsichtlich der Rupturgefahr darstellen könnte. Inzidentelle Aneurysmen kamen bei uns vor allem an der ICA und MCA vor, wohingegen rupturierte Aneurysmen vorwiegend an der ACoA zu finden waren. Aufgrund der hohen Anzahl perforierter ACoA-Aneurysmen in unserer Analyse vermuteten wir zunächst, dass Patienten die Ruptur eines ACoA-Aneurysmas leichter überleben und somit einer Therapie zugänglich sind. Anhand von Autopsiedaten erwies sich jedoch, dass Aneurysmen an der A. communicans anterior häufiger vertreten sind [31], [56], [80]. Ebenso zeigte die ISAT-Studie, dass mehr als 50% der rupturierten Aneurysmen ACoA-Aneurysmen waren [58]. In der ISUIA-Studie II fanden sich asymptotische Aneurysmen vorwiegend an der MCA, rupturgefährdet zeigte sich vor allem das hintere Stromgebiet [37].

Einer der diskutierten Nachteile der endovaskulären Therapie ist die Gefahr einer Rekanalisation des Aneurysmas.

Die Beurteilung der Verschlussrate gleich nach Intervention (primäre Okklusionsrate) ist unterschiedlich. Häufig wird die COGNARD-Klassifikation verwendet. Dabei wird eine 100%ige Okklusion als komplett, ein 95-99%iger Verschluss als subtotal und <95% als inkomplette Okklusion definiert [10], [12]. RAYMOND et al. gebrauchten eine andere Einteilung, bei welcher zwischen Restbefund am Aneurysma oder dessen Hals, sowie einer

„minor“ oder „major“ Rekanalisation unterschieden wurde [77]. Die Bewertung der primären Okklusionsrate im Rahmen *unserer Untersuchung* lehnte sich an die Einteilung nach COGNARD et al. an. Es bestand die Möglichkeit der kompletten Okklusion (95-100%) oder der Restperfusion. Die dabei vorgenommene Einschätzung der Verschlussrate anhand von DSA-Bildern, zeigte sich sowohl innerhalb unserer Analyse, als auch bei zahlreichen anderen Studien, als sehr subjektiv. Um die Beurteilung in unserem Studienkollektiv homogen zu halten, wurde diese von einem einzelnen Untersucher durchgeführt. Vergleiche zwischen verschiedenen Studien sind jedoch unter Vorbehalt vorzunehmen. Es ist dabei zu beachten, dass eine hohe Subjektivität bei der Beurteilung von erreichter Packungsdichte und Ausmaß einer evtl. bestehenden Restperfusion besteht.

Frühere Studien beschrieben initial komplette Verschlussraten bei 57,2-71% der endovaskulär therapierten Aneurysmen, eine subtotale Okklusionsrate bei 18,8-33,6% und eine inkomplette Okklusion bei 6-16,5% der untersuchten Fälle [23], [59], [69], [93]. *Wir* konnten in unserem gesamten Kollektiv 80% aller behandelten Aneurysmen initial komplett okkludieren, 20% wiesen eine Restperfusion auf. Bei den symptomatischen Aneurysmen lag die Okklusionsrate sogar noch höher (83,9%). Die im Vergleich zur Literatur erzielte höhere Verschlussquote lässt sich damit erklären, dass an der Universität Homburg, die rupturierten Aneurysmen so dicht gepackt wurden, bis kein weiterer Coil mehr platziert werden konnte, um eine maximale Füllung des Aneurysmas zu erreichen. Unsere Arbeit lässt die Aussage zu, dass eine hohe initiale Okklusion, eine ausschlaggebende Variable ist, die Rekanalisation auf lange Sicht zu vermindern ($p=0,035$). Dies bestätigten auch PIOTIN et al. (v.a. für die Gruppe der großen Aneurysmen) GALLAS und Mitarbeiter sowie GUILBERT et al. [22], [26], [69]. Zur Erreichung des Zieles gilt es, bisherige Techniken und Embolisationsmaterialien zu verbessern und Einflussfaktoren auf das Verschlussverhalten auffindig zu machen.

Das Coiling intracranieller Aneurysmen stellt eine relativ junge Therapieoption dar. So existieren bisher nur wenige Studien, die das Langzeitverhalten nach endovaskulärer Therapie untersuchten. Zwangsläufig zeigten sich dabei häufig kurze Zeitintervalle, sowie eine geringe Fallzahl an Patienten bei den Nachuntersuchungen [41], [46], [52], [70], [92], [93]. Der Beobachtungszeitraum in *unserer Studie* lag bei bis zu **sechs** Jahren. Bei der ersten Kontrolle nach im Durchschnitt 6,1 Monaten, konnten noch 50,4% der Aneurysmen, bei Kontrolle 2 (gemittelt 16 Monate) noch 26% und bei Kontrolle 3 (gemittelt 28,1 Monate) noch 12,2% der Aneurysmen nachuntersucht werden.

Aufgrund der – vor allem bei Kontrolle 3 - niedrigen Fallzahlen bezogen auf die Zahl der insgesamt erfassten Patienten, bereitete die Beurteilung eines Verlaufs des

Verschlussverhaltens nach Therapie Schwierigkeiten und muss bei den Prozentangaben beachtet werden. Desweiteren ist von einer gewissen Patientenselektion auszugehen, da bei behandelten Aneurysmen mit initial unzureichendem Therapieergebnis, eher auf eine Nachkontrolle bestanden wird. Die sinkende Zahl an Patienten im Rahmen der „follow-up's“ verdeutlicht auch die hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate des Krankheitsbildes.

Frühere Studien berichten unterschiedliche Rekanalisationsraten bei Varianz der Fallzahlen und Beobachtungszeiträume. SLUZEWSKI et al. dokumentierten bei 25% ihrer Patienten eine Verminderung der Okklusion nach 6 Monaten (n=126). Nach 18 Monaten zeigten sich von insgesamt 90 nachuntersuchten Aneurysmen 30% subtotal und 5,6% inkomplett verschlossen [93]. PIOTIN et al. führten eine Rekanalisation von 28,6% bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 12 Monaten auf [69], [70]. Das Team um RAYMOND hatte längere Beobachtungszeiträume als PIOTIN et al. und kam zu einer Rekanalisationsrate von 33,6% [77]. Bei GALLAS und Mitarbeitern waren über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 36 Monaten 73,9% der Aneurysmen weiterhin komplett verschlossen, während 25,9% subtotal und 0,2% inkomplett okkludiert waren [22], [23]. COGNARD et al. wiesen eine Rekanalisationsrate von 20% über einen Zeitraum von 3 bis 40 Monaten auf [12]. *Innerhalb unseres Patientengutes* zeigten 26,4% der initial komplett verschlossenen Aneurysmen eine Rekanalisation. Die mittlere Beobachtungszeit ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Intervention betrug dabei 6,3 Monate. Innerhalb der Gruppe der rupturierten Aneurysmen waren bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 6,6 Monaten sogar weniger, nämlich 24,4% der initial komplett okkludierten Aneurysmen rekanalisiert. 9,8% aller (bei Kontrolle 1 noch vollständig verschlossenen) Aneurysmen zeigten - bei einer mittleren Beobachtungszeit von 19,1 Monaten - eine Rekanalisation bei Kontrolle 2. Nach 27,9 Monaten (Kontrolle 3) waren 28,6% der bei Kontrolle 2 noch vollständig okkludierten Aneurysmen wiedereröffnet. Innerhalb der rupturierten Aneurysmen waren nach einer durchschnittlichen Betrachtung über 20,8 Monaten 10,3%, nach 31,9 Monaten 28,6% rekanalisiert.

Es ist davon auszugehen, dass der Prozentsatz inkomplett okkludierter Aneurysmen in den Nachkontrollen höher ist, da hier sowohl von Seiten des Zuweisers als auch des Patienten, die Dringlichkeit einer Verlaufskontrolle eingesehen wird. Während wir im Rahmen unserer Studie das Rekanalisationsverhalten im Vergleich zu den vorausgegangenen Untersuchungen beobachteten, wurden bei den meisten der oben benannten Studien nicht die rekanalisierten Aneurysmen unterschieden, sondern lediglich die Anzahl inkomplett okkludierter Aneurysmen aufgezeichnet.

Uns interessierte zudem die Frage, ob und wie sich die Länge der Beobachtungsdauer auf die Rekanalisationsrate auswirkt. Bei RAYMOND et al. kam es im Laufe der Nachkontrollen zu einem Anstieg der Rekanalisationsrate [77]. Auch PIOTIN und Mitarbeiter demonstrierten

eine enge Beziehung zwischen dem Rekanalisationsverhalten und der Länge der Verlaufskontrollen [70]. COGNARD et al. zeigten, dass auch in Fällen, bei welchen in vorangegangenen Kontrollen eine komplette Okklusion beobachtet werden konnte, bei späteren Befunden eine Reperfusion diagnostiziert werden musste [12]. Die Gruppe um SLUZEWSKI dagegen dokumentierte keine Veränderung des Okklusionsverhaltens, 6 und 18 Monate nach Intervention und auch nicht in den darauf folgenden Untersuchungen [93]. Wir fanden bei 28,6% (4 von 14) der sowohl in der ersten als auch zweiten Kontrolle komplett okkludierten Aneurysmen im weiteren Verlauf eine Rekanalisation. Bezogen auf alle untersuchten Fällen, also auch die initial nicht zu 100% verschlossenen Aneurysmen, kam es zu einer Zunahme der Rekanalisation nach EVT auf insgesamt 22,2%. Somit scheint die Behauptung SLUZEWSKIS et al., dass, sofern sich bei anfänglich komplett verschlossenen Aneurysmen, über die ersten 6 Monate keine Veränderung im Verschlussverhalten zeige, auch danach kaum mit weiteren Modifikationen zu rechnen sei, nicht haltbar [93]. Damit bleibt die Frage, wie lange endovaskulär therapierte Aneurysmen nachkontrolliert werden sollten weiterhin aktuell. Dies gilt ebenso für chirurgische Interventionen, denn auch hier konnte ein erneutes Aneurysmawachstum noch nach Jahren beobachtet werden [19]. ALEXANDER et al. berichteten von Rezidiven bei bis zu 8% der behandelten Patienten, auch bei korrekter Platzierung des Clips [1].

Ein Grund für das erneute Aneurysmawachstum könnte sein, dass die Gefäßveränderung kein starrer Vorgang, sondern ein dynamischer Prozess ist. Dieses zeigt sich auch daran, dass ein Großteil der initial nicht komplett verschlossenen Aneurysmen im weiteren Verlauf zuthrombosierte. 20% unserer Aneurysmen wiesen initial eine Restperfusion auf. Nach 5,4 Monaten zeigten sich 34,2% dieser Gefäßaussackungen spontan okkludiert. Bei Kontrolle 2 waren weitere 8 und bei Kontrolle 3 nochmals 3 bislang unvollständig okkludierte Aneurysmen nun komplett verschlossen. Bezogen auf die Gruppe der rupturierten Aneurysmen zeigten 16,2% initial eine Restperfusion. Im Rahmen des ersten „follow-up's“ waren 18,8% spontan verschlossen, bei Verlaufskontrolle 2 und 3 weitere 5 Aneurysmen. Die vergleichsweise geringere spontane Okklusionsrate innerhalb symptomatischer Gefäßaussackungen könnte unserer Ansicht nach auch hier in einem ausgeprägteren Wachstumsverhalten begründet liegen.

Ein Vergleich innerhalb unserer Studie zwischen Patienten mit und ohne „follow-up“, unterstützt unserer Ansicht nach die Forderung verstärkter und verschärfter Verlaufskontrollen. In der Gruppe der Patienten ohne weitere Kontrollsequenz lag der Altersdurchschnitt höher (56,6 zu 49,1 Jahren). Mit zunehmendem Alter erhöht sich aber die Wahrscheinlichkeit eines Aneurysmanachweises [25]. Zwar zeigte sich die durchschnittliche

Aneurysmagröße in diesem Kollektiv vergleichsweise kleiner, allerdings nur minimal (5,3 zu 5,4mm). Mit zunehmendem Aneurysmavolumen jedoch steigt die Gefahr einer Rekanalisation. Ein weiterer Prädiktor für eine Reperfusion stellt die initial unvollständige Okklusionsrate dar. Diese lag in der Gruppe der Patienten, die nicht mehr zu einer Nachkontrolle kamen, etwas höher (21,8 zu 20,9%). Was die Lokalisation betraf waren in beiden Gruppen mehr Patienten mit Aneurysmen im anterioren Stromgebiet (mit „follow-up“ 72,5%, ohne 78,8%). Unsere Analyse, wie auch die ISAT-Studie zeigte jedoch, dass das Risiko einer Ruptur gerade an der ACoA am höchsten ist [58]. Diese Daten sprechen dafür, dass gerade die nicht mehr im Verlauf kontrollierten Patienten mit endovaskulär therapierten Aneurysmen eher der Gefahr einer Rekanalisation unterliegen und daher die Chance weiterer follow-up's wahrnehmen sollten.

Die Relevanz einer Rekanalisation ist noch nicht abschließend geklärt. Inwieweit Patienten mit erneuter Reperfusion oder „neck remnant“ einem höheren Blutungsrisiko ausgesetzt sind, soll in laufenden Studien geklärt werden. BYRNE et al. publizierten Nachblutungsraten von 0,8% im ersten Jahr, 0,6% im zweiten und 2,4% im dritten Jahr nach endovaskulärer Intervention. Für den darauffolgenden Zeitraum konnte kein Blutungsrisiko nachgewiesen werden. In der betreffenden Studie wurde innerhalb der Gruppe der inkomplett okkludierten Aneurysmen eine Rezidivblutungsrate von 7,9% beobachtet, von den vollständig verschlossenen bluteten dagegen nur 0,4% erneut [5]. SLUZEWSKI et al. mussten bei 7,1% (2 von 28) der Aneurysmen, die inkomplett okkludiert waren, eine erneute SAB (über einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten) feststellen, dagegen blutete keines der komplett okkludierten [93]. RAYMOND und Mitarbeiter berichteten von einer Rezidivblutungsrate von 0,8%, bei einer mittleren Verlaufsdauer von 31,3 Monaten [77]. MALISCH et al. wiesen keine Rezidivblutung innerhalb der sub- oder total verschlossenen Aneurysmen auf [53], auch die Gruppe um COGNARD musste in ihrer Analyse keine Nachblutung diagnostizieren [12]. *In der vorliegenden Studie* kam es unseres Wissens nach ebenfalls zu keiner Nachblutung.

Kommt es zu einer Rekanalisation, besteht in den seltensten Fällen die Notwendigkeit einer erneuten Therapie (Recoiling). Nur wenn es sich um eine Reperfundierung des Aneurysmadomes handelt bzw. es zur Ausbildung eines sogenannten „Hundeohrs“ („dogs ear“) kommt, ist eine Behandlung erforderlich. 7,3% *unserer* Aneurysmen wurden regecoilt. Innerhalb der nachfolgend aufgeführten Literaturstellen lag die Wiederbehandlungsrate zwischen 3,4-33,6%, abhängig davon, ob es sich um initial komplett oder inkomplett okkludierte Aneurysmen handelte [12], [22], [70], [77], [93].

Die hohe Anzahl an Restperfusionen bzw. inkomplett verschlossenen Aneurysmahälsen ist teilweise gewollt. So wird bei aus dem Aneurysma entspringenden Gefäßen, der Aneurysmahals primär ausgespart, um eine Gefäßokklusion zu verhindern. Insbesondere bei breitbasigen rupturierten Aneurysmen ist oft der primäre Verschluss des Aneurysmadoms vorrangig, um eine Blutung zu stoppen. In einer zweiten Sitzung kann dann – sollte der Patient es überleben – die komplette Okklusion, oftmals unter Zuhilfenahme eines intracraniellen Stents (Neuroform) angestrebt werden. In unserem Kollektiv wurden 7,6% der Aneurysmen mit einem Stent, davon nur 3% der rupturierten Aneurysmen primär mittels Stent versorgt. Aufgrund der hierzu essentiellen Antikoagulation mit ASS und Plavix erscheint es sinnvoller, diesen bei rupturierten Aneurysmen erst in einer zweiten Sitzung einzubringen und nicht im Stadium der akuten Blutung. Einerseits kann der Stent das Risiko der Migration der eingebrachten Coils mit Verlegung des Trägergefäßes und nachfolgenden Ischämien verhindern. Andererseits wird diskutiert, dass sich um den Stent in kurzer Zeit Neointima bildet, welche eine nicht-thrombogene Oberfläche darstellt. GEREMIA et al. postulierten anhand tierexperimenteller Studien, dass das Einbringen von Stents zu Veränderungen der Strömungsverhältnisse innerhalb des Aneurysmalumens führe. Insbesondere gefördert durch die Maschen des Stents, mit der Folge einer turbulenten Strömung und konsekutiver Thrombosierung. Weiterhin werde die Zirkulation in und aus dem Aneurysma unterbrochen. Histologisch wurde die Proliferation von Narbengewebe nachgewiesen, welches zur Okklusion des gesamten Aneurysmas geführt hatte [24]. Allerdings handelte es sich bei dieser Arbeit um experimentell geschaffene Seitwandaneurysmen und aus anderen tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass Seitwandaneurysmen häufig spontan okkludieren und somit zur Materialtestung nur eingeschränkt einsetzbar sind [14], [62].

Auch die sogenannte Remodelling-Technik, z.B. mittels Ballon, kann helfen, eine bessere Okklusion des Aneurysmas zu erreichen.

Die Frage, welche Faktoren einen Einfluss auf die Okklusions- und Rekanalisationsrate endovaskulär versorgter Aneurysmen haben, wird kontrovers diskutiert.

Die prozentuale Verteilung innerhalb des Geschlechts bei Rekanalisation zeigte sich im Rahmen *unserer Auswertung* different. Frauen rekanalisierten scheinbar häufiger ($p=0,017$). Eine univariate Varianzanalyse zur Kontrolle möglicher Intereffekte zwischen Alter, Geschlecht und Klinik des Patienten, sowie Aneurysmagröße, -lokalisierung und Packungsdichte, ergab bei Untersuchung des Gesamtkollektivs jedoch nur eine Signifikanz bzgl. des Alters, allein das Geschlecht spielte keine Rolle. Jüngere Patienten rekanalisierten signifikant häufiger ($p=0,009$). So lag das Durchschnittsalter um 8 Jahre niedriger bei den

Fällen, die reperfundierten. Die getrennte Betrachtung rupturierter und nicht-rupturierter Aneurysmen ergab, dass bei ersteren das Alter eine signifikante Abhängigkeit zeigte ($p=0,016$), bei letzteren jedoch nicht. BOECHER-SCHWARZ et al. konnten zeigen, dass sich bei familiärer Belastung, das Risiko ein intracranielles Aneurysma zu entwickeln - verglichen mit der übrigen Bevölkerung - um das 2,5 bis 4fache erhöhte. Zugleich waren die betroffenen Personen oftmals jünger und wiesen häufiger multiple Aneurysmen auf [3]. Auch hier scheint es sich um eine aggressive Form des Aneurysmawachstums zu handeln.

Interessanterweise erwies sich bei den symptomatischen Aneurysmen das Alter hinsichtlich einer Rekanalisation als signifikante Einflussgröße ($p=0,016$), dagegen bei den asymptomatischen nicht. Wir vermuten, dass rupturierte Aneurysmen bei jungen Patienten primär eine stärkere Wachstumstendenz zeigen und daher bereits in jungen Jahren rekanalisieren.

Inwieweit die Größe eines Aneurysmas für die initial erreichte Okklusionsrate und die Stabilität des Verschlusses ausschlaggebend ist, wird diskutiert.

Innerhalb unserer Arbeit wurden Aneurysmagrößen von 2-16,5mm eingeschlossen, die mittlere Größe lag bei 5,3mm. 52,1% aller Aneurysmata waren <5mm. Da die untersuchten Gefäßaussackungen häufig ellipsoid waren, wurde zum besseren Vergleich der Größen die Volumina berechnet. Das durchschnittliche Volumen der von *uns* untersuchten Fälle lag bei $137,5\text{mm}^3$. In der ISAT-Studie 2002 waren 51% der endovaskulären Gruppe kleiner als 5mm [58]. Bei PIOTIN et al. betrug das mittlere Aneurysmavolumen 152mm^3 (6,6mm) [69]. Bei der Studienpopulation von GALLAS et al. handelte es sich um ein selektives Patientengut. Die Aneurysmagröße lag im Mittel bei 13,7mm ($1346,4\text{mm}^3$) und somit deutlich oberhalb der Norm [23]. *Innerhalb unserer Studie* zeigte sich die Größe des Aneurysmas nicht nur signifikant ausschlaggebend für die initial erreichte Okklusionsrate ($p=0,008$), sondern auch für die Stabilität des Verschlussverhaltens ($p=0,006$). Auch verschiedene andere Studien unterstützen diese Aussage. PIOTIN et al. z.B. berichteten, dass, je größer das behandelte Aneurysma, desto eher zeige sich die Neigung zur Rekanalisation [69]. SLUZWESKI und Mitarbeiter diskutierten, dass ab einer bestimmten Aneurysmagröße (=15mm) ein hohes Risiko für eine Verminderung der Okklusion bestünde [93]. RAYMOND et al. zeigten eine Abhängigkeit zur Aneurysmagröße und Halsweite. Ab einem Durchmesser >10mm bestünde ein signifikant höheres Risiko für eine Reperfusion [77]. Auch bei COGNARD et al. zeigten sich höhere Rekanalisationsraten bei großen sakkulären Aneurysmen verglichen mit kleinen Gefäßaussackungen (22 zu 8%) [12].

Bei getrennter Betrachtung der rupturierteren und nicht-rupturierteren Aneurysmen innerhalb *unserer Studie* blieb die Größe eines rupturierteren Aneurysmas ohne Einfluss auf die Rekanalisation, war aber bei den asymptomatischen Aneurysmen der ausschlaggebende

Faktor für die Langzeitstabilität ($p=0,027$). Es ist jedoch zu bemerken, dass in der Gruppe der symptomatischen Aneurysmen mehr kleinere Gefäßaussackungen vorkamen, als vergleichsweise bei den nicht-rupturierten.

Vorangehend wurde bereits diskutiert, dass eine optimale Okklusion des Aneurysmas (wenn möglich zu 100%), eine Rekanalisation im weiteren Verlauf unwahrscheinlicher macht. Dabei spielt das Verhältnis Aneurysmasack zu -hals eine dominante Rolle [95]. Gute Resultate im Hinblick auf einen dauerhaften Verschluss lassen sich erzielen, wenn diese Relation =2:1 beträgt, denn dann ist eine Herniation der eingebrachten Coils in das Aneurysmalumen schwer möglich [16].

SLUZEWSKI et al. konnten einen bedeutungsvollen Zusammenhang zwischen der Aneurysmagröße und der erzielten Packungsdichte nachweisen. So war unter 6-monatigem „follow-up“ keine Rekanalisation zu beobachten, sofern das Aneurysmavolumen weniger als 600mm^3 ($10,5\text{mm}$) betrug und mehr als 24% des Volumens gepackt wurden [94]. Bei KWON et al. zeigte sich bei kleinen Aneurysmen mit niedriger Packungsdichte das Okklusionsverhalten als instabil, bei jedoch geringer Rezidivblutungsrate [49]. Die Relevanz der initialen Packungsdichte auf das weitere Verschlussverhalten des Aneurysmas wurde auch von PIOTIN et al. diskutiert. Dabei war keine Korrelation zwischen Packungsdichte und Auswirkung auf das Okklusionsverhalten festzustellen, denn es zeigte sich eine mittlere Packungsdichte von 27%, sowohl bei Rekanalisation als auch bei stabilem Verschluss [70].

Im Rahmen unserer Studie beeinflusste die Aneurysmagröße, die erzielte Packungsdichte signifikant. Hier bestand sogar ein exponentieller Zusammenhang. Überschritt ein Aneurysma ein bestimmtes Volumen, konnte keine optimale „Packung“ mehr erreicht werden. Ohne ausreichende Packungsdichte jedoch war es schwierig, einen dauerhaften Verschluss zu erzielen. Die Gefahr der Rekanalisation stieg. Maßgeblich für die Verschlussrate ist somit neben der Volumengröße, die Packungsdichte des jeweiligen Aneurysmas. Aneurysmen mit einer initialen Packungsdichte $<20\%$ waren zumeist inkomplett okkludiert. Hinter einem unvollständigen Verschluss aber verbirgt sich die Gefahr, dass der erneut perfundierte Aneurysmarest sich vergrößert, mit dem Risiko einer Rezidivblutung [102]. *In unserer Erhebung* zeigten sich Aneurysmen mit initial hoher Packungsdichte stabil ($p=0,011$), während solche, die niedrig gepackt waren signifikant häufiger rekanalisierten ($p=0,035$).

Wenn aber eine hohe Packungsdichte ein Garant für einen dauerhaften Verschluss endovaskulär therapierter intracranieller Aneurysmen sein soll, stellt sich die Frage, ob es auch eine bestimmte Mindestpackdichte gibt. Experimentelle Studien konnten dabei zeigen, dass es technisch nicht möglich war, eine Packungsdichte über 40% zu erreichen. Folgende Studien behaupten, eine Packungsdichte größer als 20-25% schütze vor Rekanalisation [41],

[44], [94], [98]. In unserer *Analyse* rekanalisierten jedoch 9,9% der =25% gepackten Aneurysmen, 80,2% der =20% gepackten Aneurysmen blieben stabil. Eine hohe Packungsdichte allein ist somit kein Schutz vor einer Rekanalisation.

Gerade bei der Beurteilung der Packungsdichte weisen frühere Studien eine Reihe methodischer Fehler auf. Häufig wurde die Packungsdichte mit der optisch bestimmten Okklusionsrate gleichgesetzt. *In unserer Studie* erfolgte die Bestimmung der Packungsdichte differenziert nach Aneurysmaform und verwendetem Coildesign. So haben unterschiedliche Coils verschiedene Spiraldurchmesser. Dieses wurde in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. Nachteilig zeigte sich, dass die Auswertung der Aneurysmagrößen häufig ohne Rotation erfolgte. Dennoch bestehen Messungenauigkeiten selbst unter Verwendung einer Rotationsangiographie, je nach Fensterung.

Auf dem Markt sind unterschiedliche Coilgeometrien erhältlich. So wird bei den reinen Platinspiralen zwischen einer zwei- und dreidimensionalen Form unterschieden. *Im Rahmen unserer Studie* konnten initial 51,7% der Aneurysmen mit 2D-Coils und 21,4% durch den Einsatz von 3D-Coils komplett verschlossen werden. Auch beim ersten „follow-up“ erzielten die 2D-Coils mit 77% optisch eine bessere Verschlussrate als die 3D-Coils (71,4%). Bei der statistischen Auswertung ergab sich ein Trend ($p=0,055$). Überraschenderweise zeigten sich die 2D-Coils bzgl. einer Rekanalisation resistenter, obwohl zunächst zu erwarten war, dass aufgrund ihrer Konfiguration, die deutlich später entwickelten 3D-Coils, eine höhere Verschlussrate erzielen sollten. Allerdings ist zu beachten, dass komplexe Coils vornehmlich bei großen Aneurysmen mit breitem Hals eingesetzt wurden. Die dreidimensionale Form soll den Hals überbrücken und dadurch zusätzlich eingebrachte Coils zurückhalten. Es liegt die Vermutung nahe, dass die häufigere Rekanalisation bei Verschluss mit 3D-Coils in Abhängigkeit zu stehen scheint mit dem bisher verwendeten - in sich relativ steifen - Material, welches auf Grund dessen nur eine geringe Füllung (kleinere Packungsdichte) ermöglichte. Hier bleibt abzuwarten, ob die dreidimensionalen Coils der neueren Generation aufgrund ihrer höheren Flexibilität, bessere Packungsdichten erzielen. Somit ist bei der Verwendung von 3D-Spiralen darauf zu achten, dass eine ausreichend hohe initiale Packungsdichte erreicht wird. Bei 2D-Coils ist dies nicht in gleichem Maße bedeutsam. Zu einem anderen Schluss kamen PIOTIN et al. in ihrer Studie von 2007. Hier betrug die mittlere Packungsdichte 27% bei 3D und 26% bei 2D-Coils, so dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Formen festgestellt wurde [70]. SLOB und Mitarbeiter dagegen zeigten in ihrer Arbeit, dass mit 3D-Coils ein höheres Packvolumen erreicht wurde, als vergleichsweise mit 2D-Spiralen (bei gleichem Durchmesser) [92]. Zu dem selben Resultat kamen PIOTIN et al. in einer früheren Studie [69]. Als Erklärung wäre denkbar, dass mit komplexen Coils eine bessere konzentrische Füllung erreicht wird und dadurch weniger

Totraum entsteht. Wir konnten jedoch keine bessere Füllung bei Verwendung von 3D-Spiralen erreichen. In vielen Fällen war es nicht möglich ein Aneurysma nur mittels 3D-Coils auszufüllen. Helikale Spiralen mussten verwendet werden, um das Aneurysma komplett zu füllen. Bei SLOB et al. blieben Aneurysmen, therapiert mit 3D-Spiralen über die Zeit stabiler. Dieses liegt laut den Autoren an dem möglich höheren Packvolumen bei dickeren Coils und gleicher Coillänge [92]. In unserer Studie zeigte sich ein Trend dahingehend, dass Aneurysmen, welche mit 2D-Coils verschlossen waren, weniger häufig rekanalisierten ($p=0,055$). Unterschiede im Volumen wurden dabei durch die verschiedene Berechnung der Coillängen und -dicken bedacht. SLOB und Mitarbeiter postulierten, dass beim Einsatz dreidimensionaler Spiralen zahlenmäßig weniger Coils für eine bessere Packung benötigt würden [92]. Die Anzahl der verwendeten Coils unterschied sich bei uns jedoch nicht signifikant innerhalb der zwei Gruppen und ist am ehesten untersucherabhängig. So erscheint es sicherer, mehrere kurze Coils einzubringen, als eine lange Spirale möglicherweise nicht mehr retrahieren zu können.

Bei den nicht-rupturierten Aneurysmen war die Coilform signifikant ausschlaggebend für eine Rekanalisation ($p=0,036$), bei den rupturierten nicht ($p=0,607$). Mit 2D-Coils war die Rekanalisationsrate bei den asymptomatischen Aneurysmen deutlich geringer. Dies steht damit im Zusammenhang, dass sich die Coilform im Verhältnis zur Packungsdichte bei den asymptomatischen Aneurysmen als nicht signifikant erwies, bei den rupturierten Aneurysmen jedoch schon. Hintergrund ist, dass man beim Packen nicht-rupturierter Aneurysmen vorsichtiger vorgeht und nicht bis zum letzten Coil packt, aus Angst vor thromboembolischen Komplikationen, sowie dem Hereinragen einer Spirale in das Trägergefäß.

Mögliche Gründe für eine Wiedereröffnung von Aneurysmen liegen in der Steifheit des Materials, der Geometrie der Gefäße, sowie den Flussverhältnissen. Die häufig diskutierte Verdichtung der eingebrachten Spiralen mit Verminderung der Zwischenräume der Coilschleifen, wahrscheinlich verursacht durch den „waterhammer effect“ bei pulsatilem Blutfluss, kann eine Rekanalisation insbesondere am Aneurysmahals bewirken. Die Verdichtung der Coils scheint jedoch stark abzuhängen von der erreichten Packungsdichte [44], [94], [98], [8]. SLUZEWSKI und Mitarbeiter konnten bei einer „Packung“ $>24\%$ keine Verdichtung beobachten [94].

Große Hoffnungen wurden auf die Entwicklung oberflächenmodifizierter Coilbeschichtungen gesetzt. TURK et al. beschrieben eine geringere Rekanalisationsrate bei Verwendung von „Matrix[®]“-Coils (Firma Boston) [97]. Bisherige Daten wurden jedoch vorwiegend aus tierexperimentellen Arbeiten erhoben. Humane Studien konnten bislang keine bessere Verschlussrate bei Verwendung bioaktiver Coils nachweisen. Aktuell läuft eine internationale

Studie („Cerecyte-trial“), welche Unterschiede zwischen bioaktiven „Cerecyte[®]-Coils“ und den reinen Platinspiralen aufzeigen soll. Die Daten der Interim-Analyse stehen noch aus. Auch *in unserer Studie* konnte kein Unterschied hinsichtlich der Rekanalisationsrate bei Verwendung von Spezialcoils („Matrix[®]“, „Cerecyte[®]“, „Tetris[®]“, „Nexus[®]“, 360°Spiralen) gefunden werden. Allerdings ist zu beachten, dass diese, auch aufgrund des zunächst höheren Preises, vermehrt bei „Problemaneurysmen“ eingesetzt werden, bei welchen eher eine Rekanalisation zu erwarten ist. Auch ist bekannt, dass einige Patienten, als sogenannte „Non-responder“, nicht von der Verwendung bioaktiver Coils profitieren.

Durch unterschiedliche Strömungsverhältnisse wird das Aneurysma unterschiedlichen Belastungen ausgesetzt. Während bei Bifurkationsaneurysmen (z.B. an der A. basilaris) eine stete Belastung durch den auftreffenden Blutstrom gegeben ist, fließt dieser bei den Seitwandaneurysmen (z.B. an der ACI) an der Gefäßaussackung vorbei. Bei *unserer Auswertung* konnten wir jedoch keinen Einfluss der Aneurysmalage auf eine Rekanalisation feststellen.

Gerade bei Betrachtung des Verschlussverhaltens muss bei der Bewertung unterschiedlicher Publikationen auf eine Reihe methodischer Ungenauigkeiten geachtet werden. So wurde bei den meisten Studien keine Trennung zwischen rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen vorgenommen [22], [52], [70], [77], [93]. Nur bei wenigen Publikationen wurde die Aneurysmagröße, sowie die Effizienz des Verschlusses anhand einer 3D-Angiographie überprüft. Dieses Verfahren ist hervorragend geeignet zur Darstellung der Morphologie eines Aneurysmas, jedoch sind hinsichtlich der Volumenermittlung - je nach Fensterung – stärkere Abweichungen möglich. Innerhalb der Studien wurde unterschiedliches Coildesign verwendet und bewertet und die Fallzahlen und Beobachtungszeiträume differieren stark.

Unser Patientengut unterschied sich bzgl. des klinischen Schweregrades der SAB (eingestuft anhand des Hunt & Hess-Scores) nicht wesentlich von dem anderer Publikationen, exemplarisch [22], [46], [93]. 58% der Patienten mit rupturiertem Aneurysma wiesen einen H&H-Grad 1 oder 2, 25% einen H&H Grad 3 und 17% einen H&H Grad 4 oder 5 auf. Die Bewertung des klinischen Zustandes nach Intervention erfolgte mit Hilfe der Einteilung nach Barthel. Dabei wurde der höchste uns bekannte Wert in die Analyse einbezogen. Bei Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass ein Barthel-Index von 100 Punkten lediglich angibt, ob ein Patient in der Lage ist, selbständig zu essen, sich fortzubewegen und seine Körperpflege durchzuführen. Es wird wenig Aussage darüber getroffen, wie „gut“ jemand alleine leben kann, da Gesichtspunkte wie Kochen, Haushaltsführung und soziale Aspekte nicht berücksichtigt werden. Schaut man sich die Verteilung innerhalb der Barthel-

Kategorien an, so erreichten 72,6% der Patienten die höchstmögliche Punktezahl 100. 7,4% hatten 0-29, 5,7% 50-79, 3,7% 30-49 und 0,9% 80-99 Punkte. 9,7% der behandelten Patienten verstarben. Die ISAT-Studie von 2005, bei welcher das klinische Outcome ein Jahr nach EVT untersucht wurde, ergab folgende Ergebnisse: 88% der Patienten hatten einen WFNS von 1 oder 2 (vergleichbar mit der H&H-Graduierung) [59]. Bei SLUZEWSKI et al. erreichten 84% der Patienten ein „gutes“ Outcome, 4% waren nach Intervention pflegebedürftig oder verstarben [93].

Aufgrund der explodierenden Kostensituation im Gesundheitswesen wird v.a. in Großbritannien diskutiert, ob Patienten mit „schlechtem“ initialen klinischen Zustand (H&H 4 und 5) noch einer kostspieligen endovaskulären Therapie (ein Coil kostet rund 500 Euro) zugeführt werden sollen. Desweiteren wird erwogen, ältere Patienten nicht mehr zu therapieren, mit der Begründung, dass das Outcome dieser Patienten schlecht und ein Kosten-Nutzen-Faktor der Therapie nicht nachgewiesen sei. So zeigten auch *unsere Daten*, dass Patienten mit zunehmendem Alter ein „schlechteres“ klinisches Outcome hatten ($p < 0,001$). Erstaunlicherweise waren es jedoch nicht die ältesten Patienten, sondern die um die 60 Jahre, die vermehrt verstarben. Die Mehrzahl der Patienten mit einem initial „schlechtem“ H&H-Grad wiesen auch ein „schlechtes“ postinterventionelles Outcome auf ($p = 1,0 \times 10^{-6}$). Somit könnte sich der präklinische Zustand als wichtiger prognostischer Faktor im weiteren Verlauf erweisen [2].

In *unserer Studie* wurden mehr Patienten mit „guten“ initialen H&H-Graden nachuntersucht. Zur Verlaufskontrolle kamen mehr als 60% der Patienten aus der H&H-Gruppe 1 und 2, aus den Gruppen H&H 4 und 5 jedoch nur 9%. Bei der Therapie in der Gruppe H&H 4 und 5 liegt das primäre Ziel darin, den Zustand des Patienten bestmöglichst zu stabilisieren, d.h. die Blutung zu stoppen. Weniger geachtet wird in diesem Fall auf ein optimal erzieltes Füllergebnis. Daher zeigen sich in dieser Gruppe die schlechtesten Ergebnisse. Jedoch führte ein initial „schlechter“ H&H-Grad nicht zwangsläufig auch zu einem „schlechtem“ Outcome oder zum Tode. So erreichten 13,5% der Patienten mit einem H&H-Grad 4 oder 5 einen Barthel-Index von 100. *Unseren Daten* entsprechend scheint es somit ethisch nicht vertretbar, ältere Patienten und Patienten mit einem hohen H&H-Grad, von einer Behandlung auszuschließen, zumal auch 12,2% der Patienten mit initialem H&H-Grad 1 verstarben. Dies spiegelt vielmehr die hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate dieser Erkrankung wieder. In erster Linie ist es wichtig, den typischen Komplikationen, wie Vasospasmus und Hydrozephalus frühzeitig entgegenzuwirken, um die Gefahr einer bleibenden Behinderung zu verringern. Hierzu sollte der Patient auf einer speziellen Überwachungsstation verbleiben. Nur so kann den zu erwartenden Komplikationen frühzeitig entgegengewirkt werden.

Hinsichtlich der Spasmustherapie ist unseres Erachtens die tägliche transcranielle Dopplersonographie notwendig, um frühzeitig Spasmen zu entdecken und rechtzeitig behandeln zu können. Ansonsten besteht die Gefahr der Ischämie mit neurologischen Ausfällen bis hin zum Tod. In der Literatur wird weiterhin die Durchführung der Ballondilatation zur Therapie von Spasmen beschrieben. Auch die i.a. Gabe von Papaverin® R scheint erfolgversprechend [83]. Bei bereits vorhandenen Vasospasmen erfolgt eine Triple-H-Therapie, um den Blutdurchfluss zu erhöhen.

Endovaskuläre und chirurgische Interventionen bei intracraniellen Aneurysmen schließen sich nicht gegenseitig aus, sondern eine gemeinsame Therapieentscheidung (in bestimmten Fällen auch eine kombinierte Behandlung) ist sinnvoll und notwendig, um bei diesem komplexen Krankheitsbild für den Patienten die optimale Therapie zu erzielen. Die Reihenfolge hängt von den individuellen Gegebenheiten des Einzelfalles ab.

11.1. FRAGESTELLUNGEN DER ARBEIT

Zusammenfassend lassen sich die anfangs aufgeworfenen Fragestellungen der Arbeit wie folgt beantworten:

A) EINFLUSSGRÖßEN AUF DIE RUPTUR EINES ANEURYSMAS

Allein die Lokalisation (insbesondere an der ACoA) zeigte sich als maßgeblicher Faktor für das Perforationsrisiko.

B) LANGZEITVERHALTEN NACH EVT

I) HÄUFIGKEIT DER REKANALISATION

Betrachtet man die primär komplett okkludierten Aneurysmen zum Zeitpunkt der ersten Nachkontrolle, so kam es in 13,4% der Fälle zu einer Rekanalisation. Bezogen auf alle untersuchten Fällen, also auch die initial nicht zu 100% verschlossenen Aneurysmen, kam es zu einer Zunahme der Rekanalisation nach EVT auf insgesamt 22,2%.

II) RISIKOFAKTOREN FÜR EINE REKANALISATION

Bei der Frage nach Risikofaktoren, welche mit einer Rekanalisation korrelieren, zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. Aneurysmen bei jüngeren Patienten rekanalisierten häufiger.
2. Große Aneurysmen rekanalisierten häufiger als kleinere Gefäßausstülpungen, zeigten eine niedrigere Packungsdichte und waren initial häufiger inkomplett okkludiert.
3. Die Lokalisation des Aneurysmas war nicht ausschlaggebend für das Auftreten einer Rekanalisation.
4. Unterschiedliches Coildesign zeigte Auswirkungen auf das Ergebnis der endovaskulären Intervention. Herkömmliche 2D-Spiralen erwiesen sich, verglichen mit komplexen Coils, vorteilhafter für eine dauerhafte Okklusion. Mit ihnen konnten höhere Packungsdichten erreicht werden. Der Einsatz von Spezialcoils (360°-Spiralen, oberflächenmodifizierte Spiralen) zeigte keinen Einfluss auf die langfristigen Embolisierungsergebnisse.
5. Höhere Packungsdichten führten zu einer signifikant geringeren Rekanalisationsraten.

III. VERSCHLUSSVERHALTEN INNERHALB DER GRUPPEN SYMPTOMATISCHE UND ASYMPTOMATISCHE ANEURYSMEN

Hinsichtlich des Verschlussverhaltens zeigten sich folgende Unterschiede:

- Bei symptomatischen Aneurysmen rekanalisierten junge Patienten häufiger.

- Symptomatische Aneurysmen rekanalisierten seltener als asymptomatische, waren aber im Schnitt auch initial dichter gepackt. Mit 2D-Coils ließ sich ein höheres Packvolumen erzielen als mit 3D-Coils.
- Die Größe des Aneurysmas spielte bei den rupturierten Gefäßaussackungen hinsichtlich der Rekanalisation keine Rolle, war aber bei den asymptomatischen Aneurysmen der ausschlaggebende Faktor für die Langzeitstabilität.
- Jüngere Patienten mit rupturierten Aneurysmen hatten tendenziell einen besseren H&H-Score. Je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Blutung war, umso besser war auch sein klinisches Outcome. Ein niedriger H&H-Score war prädiktiv für ein besseres Outcome.

Schlussfolgerung

Anhand unserer erhobenen Daten zeigte sich, dass sowohl das Aneurysmavolumen als auch die Packungsdichte, den größten Einfluss auf den stabilen Verschluss endovaskulär therapierter intracranieller Aneurysmen haben. Durch die Verwendung zweidimensionaler Platinspiralen ließ sich eine höhere initiale Packungsdichte als vergleichsweise mit komplexen Coils erreichen. Eine hohe initiale Packungsdichte war dabei vor allem bei jungen Patienten entscheidend, da es hier anscheinend noch zu Veränderungen innerhalb der pathologischen Gefäßaussackung kommt. Die meisten Studien differenzieren nicht zwischen rupturierten und nicht-rupturierten intracraniellen Aneurysmen. Unsere Ergebnisse konnten jedoch zeigen, dass symptomatische und asymptomatische Aneurysmen unterschiedliche Charakteristika aufweisen. Weitere Vergleiche können helfen dies gezielt bei der Therapie zu berücksichtigen.

12. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Alexander TD, MacDonald RL, Weir B, Kowalczyk A (1996) Intraoperative angiography in cerebral aneurysm surgery: a prospective study of 100 craniotomies. *Neurosurgery* 39:10-7
- [2] Bonilha L, Marques EL, Carelli EF, Fernandes YB, Cardoso AC, Maldaum MV, Borges G (2001) Risk factors and outcome in 100 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr* 59:676-80
- [3] Boecher-Schwarz HG, Perneczky A (2003) Hirnarterienaneurysmata. In: Moskopp D, Wassermann H (eds) *Neurochirurgie – Facharztwissen in einem Band*. Schattauer, Stuttgart
- [4] Krayenbühl, Yasargil (zitiert nach) (1979) In: Peter Huber (ed) *Zerebrale Angiographie für Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- [5] Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B (1999) Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 90:656-63
- [6] Bureson AC, Turitto VT (1996) Identification of quantifiable hemodynamic factors in the assessment of cerebral aneurysm behavior. On behalf of the Subcommittee on Biorheology of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 76:118-23
- [7] Chason J, Hindman W (1958) Berry aneurysms of the circle of Willis: results of a planned autopsy study. *Neurology* 8:41-4
- [8] Chen Z, Feng H, Tang W, Liu Z, Miao H, Zhu G (2008) Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms. *Surgical Neurology* 70:30-5. Epub
- [9] Chrysikopoulos H, Papanikolaou N, Pappas J, Papandreou A, Roussakis A, Vassilouthis J, Andreou J (1996) Acute subarachnoid hemorrhage: detection with magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 69:601-9
- [10] Cognard C, Pierot L, Boulin A, Weill A, Tovi M, Castaings L, Rey A, Moret J (1997) Intracranial aneurysms: endovascular treatment with mechanical detachable spirals in 60 aneurysms. *Radiology* 202:783-92
- [11] Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A, Moret J (1998) Intracranial berry aneurysms angiographic and clinical results after endovascular treatment. *Radiology* 206:499-510
- [12] Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J (1999) Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology* 212:348-356
- [13] Crompton MR (1966) Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysms. *Br Med J* 1:1138-42
- [14] Dai D, Ding YH, Danielson MA, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ, Kallmes DF (2005) Histopathologic and immunohistochemical comparison of human, rabbit, and swine aneurysms embolized with platinum coils. *AJNR* 26:2560-8
- [15] Dandy WE (1938) Intracranial aneurysm of the internal carotid artery. Cured by operation. *Ann Surg* 107:654-9
- [16] Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F, Shownkeen H (1998) Aneurysm geometry: An important criterion in selecting patients for Guglielmi detachable coils. *Neurol Med Chir* 38:1-20
- [17] De la Monte SM, Moore GW, Monk MA, Hutchins GM (1985) Risk factors for the development and rupture of intracranial berry aneurysms. *Am J Med* 78:957-64
- [18] Edlow JA, Caplan LR (2000) Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 342:29-36
- [19] Feuerberg I, Lindquist C, Lindquist M, Steiner L (1987) Natural history of postoperative aneurysm rests. *J Neurosurg* 66:30-4
- [20] Flandry RE Jr. (1994) Inflammatory intracranial aneurysms. *JSC Med Assoc* 90:11-2
- [21] Forsting M, Sahl H, Sartor K (2001) *Arteriographie*. In: Kauffmann GW, Rau WS, Roeren T, Sartor K (eds) *Röntgenfibel. Praktische Anleitung für Eingriffe in der Röntgendiagnostik und Interventionelle Radiologie*. Springer, Berlin, pp 182-249
- [22] Gallas S, Pasco A, Cottier JP, Gabrillargues J, Drouineau J, Cognard C, Herbreteau D (2005) A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR* 26:1723-31
- [23] Gallas S, Gabrillargues J, Pasco A, Cognard C, Drouineau J, Pierot L, Herbreteau D (2007) GDC 18 treatment of ruptured and non-ruptured aneurysms: angiographic results and early and midterm follow-up of 115 aneurysms. *J Neuroradiol* 34:89-94
- [24] Geremia G, Haklin M, Brennecke L (1994) Embolization of experimentally created aneurysms with intravascular stent devices. *AJNR* 15:1223-31
- [25] Gianotta SL, Liftofsky S (1995) Reoperative management of intracranial aneurysms *J Neurosurg* 83:387-93
- [26] Guilbert F, Raymond J, Roy D, Weill A (2008) Complete occlusion remains the primary goal of endovascular coiling of intracranial aneurysms. *Radiology* 246:643
- [27] Grundwald IQ, Holst B, Möller V, Reith W (2002) *Klinik, Diagnostik und Therapie der Subarachnoidalblutung*. *Radiologe* 42:860-70
- [28] Hayashi T, Arimoto T, Itakura T, Fujii T, Nishiguchi T, Komai N (1981) The association of intracranial aneurysms and arteriovenous malformations of the brain-case report. *J Neurosurg* 55:971-5
- [29] Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, Halbach VV (1997) Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 87:944-9
- [30] Housepian E, Pool J (1958) A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of the Presbyterian Hospital, 1914 to 1956. *J Neuropathol Exp Neurol* 17:409-23
- [31] Inagawa T, Hirano A (1990) Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 34:361-5

- [32] Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takaya M, Moritake K (1995) Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke* 26:761-6
- [33] Inagawa T, Takechi A, Yahara K, Saito J, Moritake K, Kobayashi S, Fujii Y, Sugimura C (2000) Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Part I: Incidence and seasonal and diurnal variations. *J Neurosurg* 93:958-66
- [34] Inagawa T (2001) Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. *Stroke* 32:1499-1507
- [35] Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R (2000) A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 31:1054-61
- [36] ISUIA I International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (1998) Unruptured intracranial aneurysms: risks of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339:1725-33
- [37] ISUIA II International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 362:103-10
- [38] Iwata K, Misu K, Terada K (1991) Screening for unruptured asymptomatic intracranial aneurysms in patients undergoing coronary angiography. *J Neurosurg* 75:52-5
- [39] Jane JA, Kassel NF, Torner JC, Winn HR (1985) The natural history of aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 62:321-3
- [40] Jenkins A, Hadley DM, Teasdale GM, Condon B, Macpherson P, Patterson J (1988) Magnetic resonance imaging in acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 68:731-6
- [41] Kai Y, Hamada J, Morioka M, Yano S, Kuratsu J (2005) Evaluation of the stability of small ruptured aneurysms with a small neck after embolization with Guglielmi detachable coils: correlation between coil packing ratio and coil compaction. *Neurosurgery* 56:785-92
- [42] Kassel NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL (1990) The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73:18-36
- [43] Kassel NF, Torner JC (1983) Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 13:479-81
- [44] Kawanabe Y, Sadato A, Taki W, Hashimoto N (2001) Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: correlation between coil packing density and coil compaction. *Acta Neurochir (Wien)* 143:451-5
- [45] Keen WW (1890) Intracranial Lesions. *Med News (New York)* 57:439-9
- [46] Kimchi TJ, Willinsky RA, Spears J, Lee SK, Brugge K (2007) Endovascular treatment of intracranial aneurysms with matrix coils: immediate posttreatment results, clinical outcome and follow-up. *Neuroradiology* 49:223-9
- [47] Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H (1997) Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental Study. *Stroke* 28:398-403
- [48] Krings T, Piske RL, Lasjaunias PL (2005) Intracranial arterial aneurysm vasculopathies: targeting the outer vessel wall. *Neuroradiology* 47:931-7
- [49] Kwon HJ, Park JB, Kwon Y, Ahn JS, Kwun BD (2006) Long-term clinical and radiologic results of small cerebral aneurysms embolized with 1 or 2 detachable coils. *Surg Neurol* 66:507-12
- [50] Leblanc R. (1987) The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 66:35-9
- [51] Leblanc R. (1997) Familial cerebral aneurysms. *Can J Neurol Sci* 24:191-9
- [52] Lubicz B, Leclere X, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP (2005) Three-dimensional packing with complex orbit coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR* 26:1342-8
- [53] Malisch TW, Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Martin NA, Frazee JG (1997) Intracranial aneurysms treated with the Guglielmi detachable coil: midterm clinical results in a consecutive series of 100 patients. *J Neurosurg* 87:176-183
- [54] Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, et al (1994) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council. American Heart Association. *Stroke* 25:2315-28
- [55] Mc Cormick W, Acosta-Rua G (1970) The size of intracranial saccular aneurysms: an autopsy study. *J Neurosurg* 33:422-27
- [56] Menghini W, Brown RD, Jr Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DD (1998) Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology* 51:405-11
- [57] Mitchell P, Jakubowski J (2000) Risk analysis of treatment of unruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:577-80
- [58] Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360:1267-74
- [59] Molyneux A, Kerr R, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold A, Sandercock P (2005) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet* 366:809-17
- [60] Moret J, Pierot L, Boulin A, Castaings L (1994) Remodeling of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 36:83-9
- [61] Mummenthaler M, Mattle H (2002) Subarachnoidalblutung, Zerebrale Durchblutungsstörungen und nichttraumatische intrakranielle Blutungen. In: Mummenthaler M, Mattle H (eds) *Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 215-220

- [62] Murayama Y, Vinuela F, Suzuki Y, Akiba Y, Ulihoa A, Duckwiler GR, Gobin YP, Vinters HV, Iwaki M, Abe T (1999) Development of the biologically active Guglielmi detachable coil for the treatment of cerebral aneurysms. Part II. An experimental study in a swine aneurysm model. *AJNR* 20:1992-9
- [63] Murayama Y, Vinuela F, Ishii A, Nien YL, Yuki I, Duckwiler G, Jahan R (2006) Initial clinical experience with matrix detachable coils for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 105:192-9
- [64] Noguchi K, Ogawa T, Seto H, Inugami A, Hadeishi H, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Okudera T, Uemura K (1997) Subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 203:257-62
- [65] Ohaegbulam SC, Dujovny M, Ausman JI (1990) Ethnic distribution of intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 106:132-5
- [66] Ostergaard JR (1989) Risk factors in intracranial saccular aneurysms. Aspects on the formation and rupture of aneurysms, and development of cerebral vasospasm. *Acta Neurol Scand* 80:81-98
- [67] Page KB, Howell SJ, Smith CM, Dabbs DJ, Malia RG, Porter NR, Thickett KJ, Wilkinson GM (1994) Bilirubin, ferritin, D-dimers and erythrophages in the cerebrospinal fluid of patients with suspected subarachnoid haemorrhage but negative computed tomography scans. *J Clin Pathol* 47:986-9
- [68] Pobereskin LH et al (2001) Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 340-3
- [69] Piotin M, Iijima A, Wada H, Moret J (2003) Increasing the packing of small aneurysms with complex-shaped coils: an in vitro study. *AJNR* 24:1446-8
- [70] Piotin M, Spelle L, Mounayer C, Salles-Rezende MT, Giansante-Abud D, Vanzin-Santos R, Moret J (2007) Intracranial Aneurysms: treatment with bare platinum coils-aneurysm packing, complex coils, and angiographic recurrence. *Radiology*. E-pub
- [71] Poeck K, Hacke W. (1998) Subarachnoidalblutung. In: Poeck K, Hacke W. (eds) *Neurologie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg. pp 273-286
- [72] Prosser RL jr (2001) Which review should we believe regarding the diagnostic power of computed tomography for ruling out subarachnoid hemorrhage? *Ann Emerg Med* 37:679-680
- [73] Raaymakers T, Buys PC, Verbeeten B, Ramos L, Witkamp TD, Hulsmans FJ, Mali W, Algra A, Bonse GJ, Bossuyt MM, Vonk CM, Busken E, Limburg M, van Gijn J, Gorissen A, Greebe P, Albrecht KW, Tulleken F, Rinkel GJE (1999) MR angiography as a screening tool for intracranial aneurysms: feasibility, test characteristics, and interobserver agreement. *AJNR* 173:1469-75
- [74] Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger HJ, Stolke D, Forsting M (2002) Empfehlungen zum Management nichtrupturierter intracranieller Aneurysmen. *Zentralbl Neurochir* 63:70-6
- [75] Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, Billa RF, Van Boven M, Hantson P (2000) Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 130 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option. *J Neurosurg* 93:175-82
- [76] Raymond J, Roy D (1997) Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 41:1235-45
- [77] Raymond J, Guilbert F, Weill A, Stavros A, Georganos L, Juravsky AL, Lamoureux J, Chagnon M, Daniel R (2003) Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 34:1398-1403
- [78] Rickenbacher J (1972) Normale und pathologische Anatomie des Hirngefäßsystems. In: Gänshirt H (ed). *Der Hirnkreislauf. Physiologie, Pathologie, Klinik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 40-6
- [79] Rinkel GJE, Djibuti M, A. Algra, van Gijn J. (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29:251-6
- [80] Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K. (1988) Unruptured intracranial aneurysms: an assessment of the annual risk of rupture based on epidemiological and clinical data. *Br J Neurosurg* 2:369-77
- [81] Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, Meeks SL, Kannel WB, Charette J, Mcnamara PM, Palmer EP, D'Agostino R (1984) Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology* 34:847-953
- [82] Säveland H, Brandt L (1994) Which are the major determinants for outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurol Scand* 90:245-50
- [83] Sayama CM, Liu JK, Couldwell WT (2006) Update on endovascular therapies for cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 21:E12
- [84] Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO (1992) Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 3:88-95
- [85] Schievink WI (1997) Intracranial aneurysms [see comments]. *N Engl J Med* 336:28-40
- [86] Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels VV (1997) Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery* 41:866-71
- [87] Schievink WI (1997) Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 40:651-62
- [88] Schievink WI, Link MJ, Piepgras DG, Spetzler RF (2002) Intracranial aneurysm surgery in Ehlers-Danlos syndrome Type IV. *Neurosurgery* 51:607-11
- [89] Schornstein J (1940) Carotid ligation in saccular intracranial aneurysms. *Br J Surg* 28:50-70
- [90] Schwartz TH, Solomon RA (1996) Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. Review of the literature. *Neurosurgery* 39:433-40
- [91] Scotti G, Ethier R, Melancon D, Terbrugge K, Tchang S (1980) Computed tomography in the evaluation of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Radiology* 123:85-90
- [92] Slob M, van Rooij WJ, Sluzewski M (2005) Coil thickness and packing of cerebral aneurysms: a comparative study of two types of coils. *AJNR* 26:901-3

- [93] Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel G, Wijnalda D (2003) Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology* 227:720-4
- [94] Sluzewski M, van Rooij WJ, Slob MJ, Bescôs JO, Slump CH, Wijnalda D (2004) Relation between aneurysm volume, packing, and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. *Radiology* 231:653-8
- [95] Standhardt H, Boecher-Schwarz H, Gruber A, Benesch T, Knosp E, Bavinzski G (2008) Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi Detachable Coils. *Stroke* 39:899-904
- [96] Stehbens WE (1989) Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70:823-31
- [97] Turk AS, Luty CM, Grum K, Grinde J, Consigny D, Pulfer K, Rappe A, Strother CM (2007) Comparison of platinum and first-generation Matrix coils in under-packed canine side-wall aneurysms: evaluation of progressive thrombosis. *Neuroradiology* 49:939-45.
- [98] Tamatani S, Ito Y, Abe H (2002) Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR* 23:762-7
- [99] van Gijn J, van Dongen KJ (1982) The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomography. *Neuroradiology* 23:153-6
- [100] van Gijn J, Rinkel GJ (2001) Subarachnoid haemorrhage. Diagnosis, causes and management. *Brain* 124:249-78
- [101] Vesalius A (1543) *De humani corporis fabrica*
- [102] Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M (1997) Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 86:475-82
- [103] Volles E (1995) Subarachnoidalblutung aus sakkulären Aneurysmen, *Akt Neurol* 22:2-16
- [104] Wardlaw J, White P (2000) The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123:205-21
- [105] Weir B (1985) Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: An overview. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*. Mc Graw-Hill Book Company, pp 1308-20,1372-7
- [106] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 362:103-10
- [107] Wiesmann M, Mayer TE, Medele R, Brückmann H (1999) Nachweis der akuten Subarachnoidalblutung. FLAIR und Protonendichte-gewichtete MRT-Sequenzen bei 1,5 Tesla. *Radiologe* 39:860-5
- [108] Winn HR, Jane JA, Taylor J, Kaiser D, Britz GW (2002) Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. *J Neurosurg* 96:43-9
- [109] Wood MJ, Nowitzke AM (2005) Epidemiological aspects of spontaneous subarachnoid haemorrhage in Queensland, Australia. *J Clin Neurosci* 12:770-4
- [110] Yoneoka Y, Watanabe M, Nishino K, Ito Y, Kwee IL, Nakada T, Fujii Y (2008) Evaluation of postprocedure changes in aneurysmal lumen following detachable coil-placement using multiplanar reconstruction of high-field (3.0T) magnetic resonance angiography. *Acta Neurochir (Wien)* 150:351-8
- [111] http://www.bvmed.de/linebreak4/mod/netmedia_pdf/data/fallstudien.pdf
- [112] <http://www.opus-bayern.de/uni-wuerzburg/volltexte/2004/951>
- [113] <http://www.pathologie-online.de/vorlesungen/VL-Gefaesse/index.php>

13. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Medizinische Abkürzungen

A	Arteria
Aa	Arteriae
AA	Asymptomatische Aneurysmen
ACI	A. carotis interna
ACoA	Anterior communicating artery (A. communis anterior)
ACT	activated clotting time
Aneurys	Aneurysmen
ASS	Acetylsalicylsäure
A1	A. cerebri anterior (anterior cerebral artery)
A2	A. pericallosa (pericallosal artery)
B	Barthel-Index
BA	Basilar artery, A. basilaris
BZR	Beobachtungszeitraum
Carotid T	Carotisbifurkation (caroty t)
cCT	Cranielle Computertomographie
ce-MRA	contrast enhanced MRA
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
et al	et alii
EVT	Endovaskuläre Therapie
ev 3	the endovascular company
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
MR	Magnetresonanztomographie
GDC	Guglielmi detachable coil
H&H	Hunt und Hess
HE	Hounsfield-Einheiten
ia	intraarteriell
ICA	Internal carotid artery
ICP	Intracranial pressure
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
KM	Kontrastmittel
K1	Kontrolle 1 (im Rahmen der angiographischen Nachsorge nach EVT)
K2	Kontrolle2
K3	Kontrolle 3
LP	Lumbalpunktion
MCA	Middle cerebral artery
Media	A. cerebri media
MIP	Maximum-intensity-Projektion
MR	Magnetresonanztomographie
MRA	MR-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU	Mann-Whitney-U-Test
N	Nervus
n	Anzahl
n _{ges}	Gesamtanzahl
PCA	Posterior cerebral artery, A. cerebri posterior
PC-MRA	Phasenkontrast- MRA
PD	Packungsdichte
PDW	proton-density weighing
PICA	A. cerebelli inferior posterior (posterior inferior cerebellar artery)
PGA	polyglycolic acid
PGLA	polyglykolische-polyaktinische saure Copolymere
PCoA	Posterior communicating artery, (A. communis posterior)
SA	Symptomatische Aneurysmen
SAB	Subarachnoidalblutung
SAR	Subarachnoidalraum
SCA	Superior cerebelli artery, A. cerebelli superior
SD	standard deviation
SEM	standard error of mean
SG	Stromgebiet
Sig	signifikant
T1	Zeitkonstante der Längsrelaxation
T2	Zeitkonstante der Querrelaxation
TOF	Time of flight
V	A. vertebralis
VA	Vertebral artery
VENC	velocity encoding
2D	zweidimensional

3D dreidimensional
5-F French 1f=1/3mm

Sonstige Abkürzungen

bd beide
bzgl bezüglich
bzw beziehungsweise
ca circa
etc et cetera
evtl eventuell
idR in der Regel
su siehe unten
uU unter Umständen
va vor allem
zB zum Beispiel
zT zum Teil

14. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 7-1	MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE DARSTELLUNG EINES ANEURYSMA DISSECANS [113].....	30
ABBILDUNG 7-2	DARSTELLUNG EINES SAKKULÄREN SUPRAOPHTHALMISCHEN ANEURYSMAS DER A. CAROTIS INTERNA (ACI); <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>	31
ABBILDUNG 7-3	DARSTELLUNG EINES FUSIFORMEN ANEURYSMAS DER A. BASILARIS; <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>	31
ABBILDUNG 7-4	MODIFIZ. DARSTELLUNG DES AUFTRETENS EINES INTRACRANIELLEN BIFURKATIONSANEURYSMAS NACH WEIR [105].....	33
ABBILDUNG 7-5	CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI (WILLISII) MIT VORHANDENEN ANEURYSMEN [113]	37
ABBILDUNG 7-6	SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI (WILLISII) MIT HÄUFIGEN PRÄDILEKTIONSSTELLEN VON ANEURYSMATATA; MODIFIZIERT NACH MUMMENTHALER [61].....	38
ABBILDUNG 7-7	SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES COILINGS (A) UND DES CLIPPINGS (B) [111]	39
ABBILDUNG 7-8	LINKS: CT BEI AUSGEDEHNTER SAB: HYPERDENSE DARSTELLUNG DER EINBLUTUNG IN DIE BASALEN ZISTERNEN, DIE SYLVISCHE FISSUR BEIDSEITS UND DEN INTERHEMISPHÄRENSPALT (<i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE HOMBURG</i>). VERGLEICHEND RECHTS EIN MAKROSKOPISCHES PRÄPARAT EINER SAB DER HIRNBASIS [113].....	41
ABBILDUNG 7-9	CT BEI SAB (A) MIT BEREITS SICHTBAREM ANEURYSMA DER A. CEREBRI MEDIA; (B) ÖDEMATÖSE SCHWELLUNG, V.A. IM BEREICH DER RECHTEN INSELZISTERNE; <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>	45
ABBILDUNG 7-10	68JÄHRIGER PATIENT MIT TYPISCHER KLINIK BEI SAB. BILDGEBUNG NACH VIER TAGEN (A) NUR NOCH GERINGER NACHWEIS EINER BLUTANSAMMLUNG IN BD. HINTERHÖRNERN DER SEITENVENTRIKEL ALS HINWEIS AUF EINE STATTGEHABTE SAB IM CT (B) MRT MIT DARSTELLUNG EINES ANEURYSMAS AM ABGANG DER PCOA (SIGNALAUSLÖSCHUNG) (C, D) FLAIR-SEQUENZEN MIT NACHWEIS DES SUBARACHNOIDALEN BLUTES SOWIE BLUTSPIEGEL IN DEN HINTERHÖRNERN (<i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>).....	47
ABBILDUNG 7-11	CEMRA; <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>	49
ABBILDUNG 7-12	CA. 5x7 MM GROßES ANEURYSMA DER RECHTEN A. CAROTIS INTERNA, DARGESTELLT MIT HILFE DSA (A), MRA (B) UND CTA (C) [104].....	50
ABBILDUNG 8-1	GDC PLATINSPIRALE UND ELEKTROLYTISCHE ABLÖSESTELLE IM DETAIL; MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER FIRMA BOSTON SCIENTIFIC	54
ABBILDUNG 8-2	2D-COIL (LINKS) UND 3D-COIL (RECHTS); MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER FIRMA BOSTON SCIENTIFIC	55
ABBILDUNG 8-3	360°GDC; MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER FIRMA BOSTON SCIENTIFIC	56
ABBILDUNG 8-4:	DIE LINKE ABILDUNG ZEIGT EINEN HYDROCOIL VOR, DIE RECHTE ABILDUNG EINEN HYDROCOIL NACH EXPANSION; MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER FIRMA MICROVENTION.....	56
ABBILDUNG 8-5	„MATRIX®“-COIL; MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER FIRMA BOSTON SCIENTIFIC.....	57
ABBILDUNG 8-6	„NEXUS-HELIX-SOFT®“-COIL“; MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON EV3.....	57
ABBILDUNG 8-7	REMODELLING-TECHNIK BEI EINEM BREITBASIGEN ANEURYSMA; BILD A: EINSATZ EINES BALLONS MIT HILFE DER DSA ZUM ZEITPUNKT DER INTERVENTION; <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i> BILD B: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER REMODELLING-TECHNIK	58
ABBILDUNG 8-8	NEUROFORMSTENT; MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER FA BOSTON SCIENTIFIC	58
ABBILDUNG 8-9	BREITBASIGES ANEURYSMA DER LINKEN ACI MIT STENTEINLAGE (S. PFEIL); <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>	59
ABBILDUNG 8-10	DSA EINES ANEURYSMAS DER LINKEN A. CEREBRI MEDIA MIT EINEM SOGENANNTEN „DOGS EAR“; <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>	60
ABBILDUNG 10-1	56JÄHRIGER PATIENT, 6x5MM GROßES SAKKULÄRES CAROTIS-T-ANEURYSMA. BILD A: DSA DES ANEURYSMAS VOR ENDOVASKULÄRER THERAPIE. BILD B: DSA NACH COILING: INKOMPLETTE OKKLUSION MIT DARSTELLUNG EINES KLEINEN „NECK REMNANT“. BILD C: CA. 15 MONATE SPÄTER, ZUNEHMENDE FÜLLUNG MIT KONTRASTMITTEL. BILD D: RECOILING MIT KOMPLETTEN VERSCHLUSS. BILD E: BEFUND EIN JAHR NACH RECOILING, STABILER VERLAUF; <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>	102
ABBILDUNG 10-2	61JÄHRIGE PATIENTIN, CA. 10x12MM GROßES ANEURYSMA DER RECHTEN A. CEREBRI MEDIA BILD A: DSA MIT DARSTELLUNG DES ANEURYSMAS VOR ENDOVASKULÄRER THERAPIE. BILD B: DSA NACH KOMPLETTER OKKLUSION DES ANEURYSMAS DURCH COILING; <i>KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE NEURORADIOLOGIE HOMBURG</i>	103
ABBILDUNG 10-3	ASYMPTOMATISCHES ANEURYSMA DER LINKEN ACoA BILD A: DSA DES ANEURYSMAS VOR COILING, BILD B: DARSTELLUNG DES ANEURYSMAS NACH COILING, MIT RESTBEFUND, BILD C: DARSTELLUNG DES RESTBEFUNDES DURCH CEMRA	103

15. DIAGRAMMVERZEICHNIS

DIAGRAMM 9-1 VORKOMMEN VON ANEURYSMEN IN PROZENT - BEZOGEN AUF IHRE LOKALISATION	64
DIAGRAMM 9-2 ALTERSVERTEILUNG IN JAHREN UND GESCHLECHT, N= 345.....	66
DIAGRAMM 9-3 GESAMTVERTEILUNG DER ANEURYSMAGRÖßEN/-VOLUMEN - EINGETEILT IN FÜNF KATEGORIEN.....	67
DIAGRAMM 9-4 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BZGL. DER LOKALISATION DER ANEURYSMEN.....	68
DIAGRAMM 9-5 BEURTEILUNG DES KLINISCHEN ZUSTANDES ANHAND VON H&H GRADEN.....	70
DIAGRAMM 9-6 ALTER BEZOGEN AUF H&H-GRADUIERUNG VOR INTERVENTION IN DER GRUPPE SYMPTOMATISCHER ANEURYSMEN	70
DIAGRAMM 9-7 PRÄTHERAPEUTISCHER ZUSTAND (H&H) GEGENÜBER POSTTHERAPEUTISCHEM OUTCOME (BARTHEL-INDEX).....	71
DIAGRAMM 9-8 ERREICHTER BARTHEL-INDEX NACH INTERVENTION.....	72
DIAGRAMM 9-9 BARTHEL-INDEX GEGEN ALTER DER PATIENTEN (ALLE ANEURYSMEN).....	73
DIAGRAMM 9-10 BARTHEL-INDEX GEGEN ALTER DER PATIENTEN (SYMPTOMATISCHE ANEURYSMEN)	74
DIAGRAMM 9-11 PROZENTUALER ANTEIL DER IN DER VORLIEGENDEN STUDIE VERWENDETEN COILS	75
DIAGRAMM 9-12 ERREICHTE PACKUNGSDICHTE, AUFGETEILT IN DIE KATEGORIEN 1-4.....	76
DIAGRAMM 9-13 VERSCHLUSSRATE NACH INTERVENTION	78
DIAGRAMM 9-14 PROZENTUALE VERTEILUNG INNERHALB DES GESCHLECHTS, BETRACHTET ZUM ZEITPUNKT DER ERSTEN NACHKONTROLLE.....	80
DIAGRAMM 9-15 DURCHSCHNITTSALTER BEI DER ERSTEN NACHKONTROLLE IM VERGLEICH KOMPLETTE OKKLUSION UND RESTPERFUSION.....	82
DIAGRAMM 9-16 ALTER IM BEZUG AUF REKANALISATION BEI KONTROLLE 1, BETRACHTET FÜR SYMPT. UND ASYMPT. ANEURYSMEN	82
DIAGRAMM 9-17 ANEURYSMAVOLUMEN BETRACHTET IM HINBLICK AUF VERSCHLUSSRATE UNMITTELBAR NACH INTERVENTION	83
DIAGRAMM 9-18 EINFLUSS DES ANEURYSMAVOLUMENS AUF DIE VERSCHLUSSRATE BEI KONTROLLE 1.....	84
DIAGRAMM 9-19 ANEURYSMAGRÖßE IM BEZUG AUF DIE REKANALISATIONSRATE BEI SYMPT. UND ASYMPTOMATISCHEN ANEURYSMEN	85
DIAGRAMM 9-20 VERSCHLUSSRATE INITIAL UND BEI KONTROLLE - BETRACHTET IM ZUSAMMENHANG MIT ANEURYSMALOKALISATION	86
DIAGRAMM 9-21 OKKLUSIONSRATE INITIAL UND BEI KONTROLLE 1 - BETRACHTET IM ZUSAMMENHANG MIT ANEURYSMALOKALISATION (LINKS SYMPTOMATISCHE, RECHTS ASYMPTOMATISCHE ANEURYSMEN)	87
DIAGRAMM 9-22 REKANALISATIONSRATE BEZOGEN AUF SEITWAND- UND BIFURKATIONSANEURYSMEN.....	87
DIAGRAMM 9-23 VERWENDUNG DER 2D UND 3D-COILS IM BEZUG AUF DIE OKKLUSIONSRATE BEI DER ERSTEN KONTROLLE	88
DIAGRAMM 9-24 PACKUNGSDICHTE BETRACHTET IM HINBLICK AUF VERSCHLUSSRATE UNMITTELBAR NACH INTERVENTION	90
DIAGRAMM 9-25 EINFLUSS DER PACKUNGSDICHTE AUF DIE VERSCHLUSSRATE BEI KONTROLLE 1	91
DIAGRAMM 9-26 EINFLUSS DER PACKUNGSDICHTE AUF DIE VERSCHLUSSRATE BEI KONTROLLE 1, GETRENNT BETRACHTET NACH SYMPTOMATISCHEN UND ASYMPTOMATISCHEN ANEURYSMEN	92
DIAGRAMM 9-27 PACKUNGSDICHTE IN KORRELATION MIT ANEURYSMAVOLUMEN DIREKT NACH INTERVENTION	93
DIAGRAMM 9-28 PACKUNGSDICHTE IN KORRELATION ZU ANEURYSMAVOLUMEN DIREKT NACH INTERVENTION	94
DIAGRAMM 9-29 PACKUNGSDICHTE IN KORRELATION ZU ANEURYSMAVOLUMEN BEIM ERSTEN „FOLLOW-UP“	94
DIAGRAMM 9-30 PACKUNGSDICHTE BETRACHTET IM ZUSAMMENHANG MIT DER LOKALISATION	95
DIAGRAMM 9-31 VERWENDUNG DER COILFORMEN 2D UND 3D IM HINBLICK AUF ERREICHTE PACKUNGSDICHTE.....	96
DIAGRAMM 9-32 PACKUNGSDICHTE BEZOGEN AUF VERWENDETE COILFORM BEI KONTROLLE 1	97

16. TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 7-1 KLINISCHE STADIENEINTEILUNG DER AKUTEN SAB NACH HUNT UND HESS.....	43
TABELLE 8-1 EINTEILUNG DER MÖGLICHEN GEFÄßLOKALISATIONEN DER UNTERSUCHTEN ANEURYSMATA	61
TABELLE 8-2 ORIGINAL BARTHEL-INDEX VON MAHONEY UND BARTHEL, 1965.....	61
TABELLE 8-3 DARSTELLUNG DER SECHS MÖGLICHEN KATEGORIEN BEI BEURTEILUNG DES KLINISCHEN ZUSTANDES NACH BARTHEL- INDEX.....	62
TABELLE 9-1 UNIVARIATE VARIANZANALYSE ZUR KLÄRUNG DER EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE RUPTUR EINES ANEURYSMAS	64
TABELLE 9-2 ANEURYSMAGRÖÙE BEZOGEN AUF DIE HÄUFIGSTEN LOKALISATIONEN SA=SYMPTOMATISCHE ANEURYSMEN, AA= SYMPTOMATISCHE ANEURYSMEN.....	65
TABELLE 9-3 ALTERSVERTEILUNG IN JAHREN UND GESCHLECHT.....	66
TABELLE 9-4 DARSTELLUNG ANEURYSMAGRÖÙE/-VOLUMEN - EINGETEILT IN 5 KATEGORIEN.....	67
TABELLE 9-5 VERTEILUNG DER ANEURYSMAGRÖÙEN INNERHALB DER 5 KATEGORIEN.....	68
TABELLE 9-6 HÄUFIGKEITSVERTEILUNG BZGL. VORDEREM UND HINTEREM STROMGEBIET (SG).....	69
TABELLE 9-7 SPEARMAN RHO TEST: DIE KORRELATION ZWISCHEN ALTER UND H&H-GRADUIERUNG ZEIGT EINEN TREND... 71	71
TABELLE 9-8 GEGENÜBERSTELLUNG DES POSTINTERVENTIONELLEN BARTHEL-INDEX UND DES PRÄTHERAPEUTISCHEN H&H- GRADES	71
TABELLE 9-9 SPEARMAN-RHO-TEST: DIE ABHÄNGIGKEIT INITIALER H&H-GRAD UND POSTINTERVENTIONELLES OUTCOME (BARTHEL-INDEX) ZEIGT SICH SIGNIFIKANT	72
TABELLE 9-10 ANZAHL PATIENTEN (%) WELCHE ZUR NACHKONTROLLE 1 KAMEN, IN ABHÄNGIGKEIT ZUM INITIALEN KLINISCHEN BEFUND	72
TABELLE 9-11 VERTEILUNG BARTHEL-INDEX NACH INTERVENTION	73
TABELLE 9-12 SPEARMAN-RHO-TEST: DIE ABHÄNGIGKEIT BARTHEL-INDEX UND ALTER BEZOGEN AUF DIE GESAMTPOPULATION IST SIGNIFIKANT	74
TABELLE 9-13 VERTEILUNG DES VERWENDETEN COILDESIGNS *360 COILS WURDEN ALS SPEZIALCOIL GESONDERT, SOWIE AUCH ALS 3D-COIL GEWERTET	76
TABELLE 9-14 EINTEILUNG DER PACKUNGSDICHTE IN KATEGORIEN.....	76
TABELLE 9-15 ERREICHTE PACKUNGSDICHTE (PD).....	77
TABELLE 9-16 VERSCHLUSSVERHALTEN ÜBER DIE ZEIT (BZR=BEOBSACHTUNGSZEITRAUM, K=KONTROLLE)	79
TABELLE 9-17 VERSCHLUSSVERHALTEN ÜBER DIE ZEIT, BETRACHTET FÜR SYMPTOMATISCHE UND ASYMPTOMATISCHE ANEURYSMEN	79
TABELLE 9-18 CHI-QUADRAT-TEST: DAS GESCHLECHT ZEIGT EINEN EINFLUSS AUF DIE REKANALISATION.....	81
TABELLE 9-19 UNIVARIATE VARIANZANALYSE MIT DER FRAGESTELLUNG, WELCHE VARIABLE EINEN EINFLUSS AUF DIE REKANALISATION ZEIGT	81
TABELLE 9-20 MANN-WHITNEY-U-TEST: ALTER BZGL. REKANALISATION SIGNIFIKANT BEI SYMPT., NICHT SIGNIFIKANT BEI ASYMPT. ANEURYSMEN	83
TABELLE 9-21 MANN-WHITNEY-U-TEST: ANEURYSMAVOLUMEN SIGNIFIKANT HINSICHTLICH INITIALER OKKLUSION	84
TABELLE 9-22 MANN-WHITNEY-U-TEST: ANEURYSMAVOLUMEN SIGNIFIKANT HINSICHTLICH REKANALISATION.....	84
TABELLE 9-23 MWU-TEST: DIE ANEURYSMAGRÖÙE SPIELT NUR BEI DEN ASYMPT. GEFÄÙAUSSACKUNGEN HINSICHTL. DER REKANALISATION EINE SIGNIFIKANTE ROLLE.....	85
TABELLE 9-24 CHI-QUADRAT-TEST: DIE LOKALISATION DES ANEURYSMAS ZEIGT KEINEN EINFLUSS AUF DIE REKANALISATION	86
TABELLE 9-25 MANN-WHITNEY-U-TEST: DIE LOKALISATION SYMPT. UND ASYMPT. ANEURYSMEN ZEIGT KEINEN EINFLUSS AUF DIE REKANALISATION	87
TABELLE 9-26 CHI-QUADRAT-TEST: DIE LAGE DES RUPTURIERTEN ANEURYSMAS AM GEFÄÙ ZEIGT KEINEN EINFLUSS AUF DIE REKANALISATION	88
TABELLE 9-27 CHI-QUADRAT-TEST: ANEURYSMEN THERAPIERT MIT 2D-COILS SCHEINEN WENIGER HÄUFIG ZU REKANALISIEREN.....	89
TABELLE 9-28 CHI-QUADRAT-TEST: COILFORM ZEIGT SICH HINSICHTL. DER REKANALISATION NUR BEI DEN ASYMPTOMATISCHEN ANEURYSMEN SIGNIFIKANT.....	89
TABELLE 9-29 MANN-WHITNEY-U-TEST: DIE PACKUNGSDICHTE ERWEIST SICH BEZOGEN AUF DIE INITIALE OKKLUSION ALS SIGNIFIKANT	90
TABELLE 9-30 MANN-WHITNEY-U-TEST: DIE PACKUNGSDICHTE ERWEIST SICH HINSICHTL. DER REKANALISATION ALS SIGNIFIKANT	91
TABELLE 9-31 SPEARMAN-RHO-TESTS: SIGNIFIKANTE KORRELATION ZWISCHEN ANEURYSMAVOLUMEN UND PACKUNGSDICHTE	93
TABELLE 9-32 MWU-TEST: GROÙE ANEURYS. REKANALISIEREN SIG. HÄUFIGER, ANEURYSMEN MIT INITIAL NIEDRIGER PACKUNGSDICHTE REKANALISIEREN SIG. HÄUFIGER	95
TABELLE 9-33 MANN-WHITNEY-U-TEST: 2D-COILS ERREICHEN SIGNIFIKANT HÖHERE PACKUNGSDICHTEN.....	96
TABELLE 9-34 MWU TEST: KORRELATION PACKUNGSDICHTE MIT COILFORM IM BEZUG AUF MÖGLICHE REKANALISATION: SIGNIFIKANZ NUR BEI SYMPT. ANEURYSMEN.....	97
TABELLE 9-35 VERSCHLUSSVERHALTEN ÜBER DIE ZEIT.....	98
TABELLE 9-36 ANZAHL AN RECOILS UND STENTS, GETRENNT BETRACHTET FÜR SYMPTOMATISCHE UND ASYMPTOMATISCHE ANEURYSMEN	99

17. ANHANG

Barthel-Index

5	Hilfe wegen Gleichgewicht, Kleidung oder Benutzen von Toilettenpapier erforderlich	5	vor Ort Hilfe oder Aufsicht bei Toiletten- oder Toilettenstuhlbenutzung oder Spülung / Reinigung erforderlich
0	erfüllt „5“ nicht	0	benutzt weder Toilette noch Toilettenstuhl

PERSONLICHE HYGIENE		SICH WASCHEN	
5	selbständig bis auf aufwendige Frisuren	5	vor Ort selbständig incl. notwendiger Vor- und Nachbereitungen
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht

TOILETTENBENUTZUNG		TOILETTENBENUTZUNG	
10	selbständig incl. Bettpfannenreinigung	10	vor Ort komplett selbständige Nutzung von Toilette oder Toilettenstuhl incl. Spülung / Reinigung
10	in der engeren Umgebung (ggf. mit geringe Hilfe (AGAST: gleichaltriger Lebenspartner) oder Beaufsichtigung	10	Aufsicht oder geringe Hilfe (ungeschulte Laienhilfe)
5	unabhängig vom Liegen in den Sitz, Transfer in Rollstuhl aber erhebliche Hilfe oder getragen	5	erhebliche Hilfe (geschulte Laienhilfe oder professionelle Hilfe)
0	erfüllt „5“ nicht	0	wird aufgrund seiner körperlichen oder sonstigen Befindlichkeit nicht aus dem Bett transferiert

0	erfüllt „5“ nicht	0	kein selbständiges zum-wund-r-unren oder Einnehmen von Speisen und Getränken und keine MS/PEG-Ernährung
---	-------------------	---	---

TRANSFER BETT-ROLLSTUHL UND ZURÜCK		AUFSETZEN & UMSETZEN	
15	sich unabhängig aus Rollstuhl ins Bett legen und zurück in den Rollstuhl	15	ditto
			komplett selbständig aus liegender Position in Stuhl/Rollstuhl und zurück

ESSEN		ESSEN	
10	unabhängig in angemessener Zeit ab Tablett	10	komplett selbständig oder selbständige Ernährung über MS/PEG
5	einige Hilfe notwendig	5	Hilfe bei der Vorbereitung nötig, aber selbständiges zum-Mund-Führen und Einnehmen von Speisen und Getränken oder Hilfe bei Ernährung über MS/PEG

Vergleich: Original(AGAST) - Hamburger Manual zum Barthel-Index

Original(AGAST)-Version Hamburger Manual

Original(AGAST)-Version		Hamburger Manual	
STUHLKONTINENZ		STUHLKONTINENZ	
10	ist stuhlinkontinent und kann selbständig Zapfchen oder Klistier benutzen	10	ist stuhlinkontinent, ggf. selbständig bei rektalen Abführmaßnahmen und Anus-irriter-Versorgung
5	ist gelegentlich stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe beim Benutzen eines Zapfchens oder Klistiers	5	ist durchschnittlich nicht mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe bei rektalen Abführmaßnahmen oder AP-Versorgung
0	erfüllt „5“ nicht	0	ist durchschnittlich mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent

Original(AGAST)-Version		Hamburger Manual	
URINKONTINENZ		HARNKONTINENZ	
10	Tag und Nacht harnkontinent, DK-Versorgung und Reinigung ggf. selbständig	10	ist harnkontinent oder kompensiert Harnkontinenz / versorgt DK komplett selbständig und mit Erfolg (kein Entlassen von Kleidung oder Bettwäsche)
5	ist gelegentlich inkontinent oder kann nicht lange genug auf Bettpfanne warten oder schnell genug zur Toilette kommen oder benötigt Hilfe bei externer Hamableitung	5	kompensiert seine Harnkontinenz selbständig und mit überwiegender Erfolg (durchschnittlich nicht mehr als 1x/Tag Entlassen von Kleidung oder Bettwäsche) oder benötigt Hilfe bei der Versorgung seines Harnkathetersystems
0	erfüllt „5“ nicht	0	ist durchschnittlich mehr als 1x/Tag harnkontinent

Original(AGAST)-Version Hamburger Manual

Original(AGAST)-Version		Hamburger Manual	
SELBSTÄNDIGES BADEN		BADEN / DUSCHEN	
5	selbständig Vollbad/ Duschbad nehmen und sich reinigen (AGAST: einseifen)	5	selbständig Vollbad oder Duschbad nehmen incl. Ein-/Ausstieg, sich reinigen und abtrocknen
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht

Original(AGAST)-Version		Hamburger Manual	
GEHEN AUF FLUREBENE		AUFSTEHEN & GEHEN	
15	mind. 50 m Gehen (ggf. mit Gehstützen) aber ohne Hilfe, Überwachung oder Gehwagen; selbständig „aufsetzen“ und „hinsetzen“	15	ohne Hilfe oder Aufsicht vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m ohne Gehwagen selbständig gehen
10	geht mit wenig Hilfe oder Überwachung 50 m	10	ohne Hilfe oder Aufsicht vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m mit Hilfe eines Gehwagens selbständig gehen
5	kann Rollstuhl komplett selbständig bedienen	5	ggf. mit Laienhilfe oder Gehwagen vom Sitz in den Stand kommen und Strecken im Wohnbereich bewältigen alternativ: Strecken im Wohnbereich komplett selbständig im Rollstuhl bewältigen
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht

Original(AGAST)-Version		Hamburger Manual	
TREPPESTEIGEN		TREPPESTEIGEN	
10	kann eine Reihe von Stufen ohne Hilfe und Überwachung herauf- oder herabsteigen	10	steigt ohne Aufsicht oder Hilfe Treppen über mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter
5	benötigt hierbei Hilfe oder Überwachung	5	steigt mit Aufsicht oder Laienhilfe Treppen über mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht

Original(AGAST)-Version		Hamburger Manual	
AN- UND AUSKLEIDEN		AN- & AUSKLEIDEN	
10	zieht sich incl. Korsett und Bruchbändern selbständig an und aus	10	zieht sich in angemessener Zeit Tageskleidung und Schuhe (sowie ggf. benötigte Hilfsmittel – ATS, Prothesen etc.) selbständig an und aus
5	benötigt beim An- und Ausziehen Hilfe, führt in angemessener Zeit mind. die Hälfte der Tätigkeiten selbst durch	5	kleidet mindestens den Oberkörper in angemessener Zeit selbständig an und aus, sofern die Utensilien in greifbarer Nähe sind
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht

18. DANKSAGUNG

Zunächst danke ich meiner Doktormutter Frau PD Dr. Iris Quasar Grunwald sowie meinen Betreuern Prof. Dr. Wolfgang Reith und Dr. Panagiotis Papanagiotou für die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit sowie deren engagierte persönliche Betreuung, die Durchsicht der Arbeit und die konstruktiven Anregungen.

Danke auch Herrn Dr. rer. nat. Christoph Krick für die wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung, die ständige Bereitschaft zur Diskussion, sowie für die geduldige Hilfestellung.

Ich danke der Klinik für Neurologie, stellvertretend Herrn Prof. Dr. Klaus Fassbender, sowie der Klinik für Neurochirurgie, stellvertretend Hr. Prof. Dr. Wolf-Ingo Steudel für die Überlassung der Arztbriefe und Berichte.

Ein aufrichtiges Danke an alle Menschen, ohne deren Einsatz und Unterstützung meine Doktorarbeit grundsätzlich nicht möglich gewesen wäre. Allen voran meinem Mann, der mich jederzeit in meinem Tun bestärkt und viele Strapazen auf sich genommen hat. Danke meiner Familie, die im Hintergrund seelische Stütze bot und Josefa, für ihr stets offenes Ohr und ihre liebe Unterstützung.

19. CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten:

Name: Weber
 Vorname: Daniela
 Anschrift: Schulstraße 11
 76848 Wilgartswiesen
 Telefonnummer: 06392/993365
 Geburtsdatum: 22. November 1971
 Geburtsort: Dahn
 Familienstand: verheiratet
 ein Sohn (geb. 04.04.1998)
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulischer Werdegang:

1978 - 1982 Grundsule Bruchweiler
 1982 - 1988 Realschule Dahn
 Mittlere Reife
 1988 - 1989 Freiwilliges Soziales Jahr
 1989 - 1992 Ausbildung zur Krankenschwester / Landau
 Abschluss: Staatsexamen
 1995 - 1996 Fachoberschule Sozialwesen / Landau
 Fachhochschulreife

Berufliche Tätigkeiten:

1992 -1993 Krankenschwester / Krankenhaus Pirmasens
 1993 -1995 Krankenschwester / Krankenhaus Dahn
 Fortbildung „Dekubitusprophylaxe und –therapie“
 Juli - Sept. 1996 Leiterin der Sozialarbeit beim Deutschen Roten Kreuz,
 Pirmasens Land
 Jan. 02 bis April 03 Berufspraktikum im Rahmen des Studiums der Sozialarbeit (eingesetzt im
 Krankenhaussozialdienst)
 In dieser Zeit zusätzlich Aufbau der Integrierten Versorgung am St. Josefs-Krankenhaus
 (nach §§ 140a ff SGB V)

Studium:

WS 96/97 + SS 97 Studium der Sozialpädagogik / Sozialarbeit
 an der FH Saarbrücken
 ab WS 97/98 Studium der Sozialarbeit
 an der FH Frankfurt am Main
 Juli 01 Abschluss: Diplomsozialarbeiterin
 WS 02/03 bis WS 07/08: Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Homburg
 März 05 Ärztliche Vorprüfung (2,5)

Studienbegleitende Tätigkeiten

1. Aushilftätigkeit als Krankenschwester im St. Josefs-Krankenhaus Dahn
2. Ausbildung zur Rettungssanitäterin mit ehrenamtlicher Tätigkeit beim Deutschen Roten Kreuz (Rettungsdienst)
3. Wissenschaftliche Hilfskraft in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie der Universität des Saarlandes, Homburg

Praktisches Jahr

Feb. 08 bis Jun. 08 Städtisches Klinikum Neunkirchen, Innere Medizin, Schwerpunkt Onkologie, PD Dr. von Bierbrauer
 Jun. 08 bis Okt. 08 Städtisches Klinikum Neunkirchen, Radiologie, Drs. Bach/Hilpert
 Okt. 08 bis Jan. 09 Städtisches Klinikum Neunkirchen, Chirurgie, Prof. Dr. Weissenbach

Bisherige Veröffentlichungen/Publikationen:

1. Differences concerning recanalization in ruptured and unruptured intracranial aneurysms after endovascular treatment, I.Q. Grunwald MD, PhD, P. Papanagiotou MD, D. Weber, J. Mutter, C. Krick PhD, C. Roth, MD, M Politi MD, W. Reith, MD, PhD, submitted
2. Does the treatment of asymptomatic MCA aneurysms bear more complications – an analysis of technical success rate and outcome in 151 asymptomatic aneurysms, I.Q. Grunwald MD, PhD, J. Mutter, P. D. Weber Papanagiotou MD, C. Krick PhD, C. Roth, MD, M Politi MD, W. Reith, MD, PhD, submitted
3. Comparison of unruptured vs ruptured aneurysms in recanalization after endovascular treatment, I.Q. Grunwald MD, PhD, D. Weber, J. Mutter, C. Krick, W.Reith, submitted

September 2008