



Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München

Prof. Dr. Claus Zimmer

Endovaskuläre Therapie intrakranieller Aneurysmen am Neuro Kopf  
Zentrum des Klinikums rechts der Isar  
  
-Vergleich von zwei Coiltypen

Christina Theresa Müller-Leisse

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg

Die Dissertation wurde am 22.06.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.12.2020 angenommen.

Teile der Promotion wurden bereits publiziert:

Johannes Kaesmacher, Christina Müller-Leisse, Thomas Huber, Tobias Boeckh-Behrens, Bernhard Haller, Ehab Shiban, Benjamin Friedrich, Claus Zimmer, Franziska Dorn, Sascha Prothmann;

*Volume versus standard coils in the treatment of intracranial aneurysms.* J Neurointerv Surg, 2016. **8**(10): p. 1034-40. [1]

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1 <i>Intrakranielle Aneurysmen</i> .....	3
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	3
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie.....	4
1.1.3 SAB.....	5
1.1.4 Lokalisation.....	10
1.1.5 Diagnostik.....	11
1.1.6 Therapie intrakranieller Aneurysmen.....	14
1.2 <i>Volumencoil (Penumbra Coil 400)</i> .....	21
<b>2. Ziel der Arbeit</b> .....	<b>24</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
3.1 <i>Patientenkollektiv und endovaskuläre Behandlung</i> .....	25
3.2 <i>Tabelle</i> .....	26
3.3 <i>Analyse und Outcome Definitionen</i> .....	29
3.4 <i>statistische Analyse</i> .....	30
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
4.1 <i>Patienten und Aneurysma Charakteristika</i> .....	31
4.2 <i>Prozedur</i> .....	37
4.3 <i>Follow-up Analyse</i> .....	40
4.4 <i>Sondierungsschwierigkeiten</i> .....	42
4.5 <i>Zusammenfassung der statistisch relevanten Ergebnisse</i> .....	44
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>45</b>
5.1 <i>Aneurysmacharakteristika</i> .....	45
5.1.1 <i>Aneurysmagröße und Packungsdichte</i> .....	45
5.1.2 <i>Teilhrombosierung</i> .....	48
5.1.3 <i>Aneurysmaform</i> .....	49
5.1.4 <i>Aneurysmalokalisation</i> .....	52
5.2 <i>Komplikationen</i> .....	55
5.3 <i>Ergebnisse/Rezidive</i> .....	57
5.4 <i>Möglicher Benefit durch P400</i> .....	62
5.5 <i>Kritik an der eigenen Arbeit</i> .....	64
5.5.1 <i>Auswahl der Fälle und Einteilung von Gruppen</i> .....	64
5.5.2 <i>Erhobene Daten</i> .....	65
5.5.3 <i>Fehlende Daten</i> .....	67
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>68</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>70</b>
<b>8. Literaturliste</b> .....	<b>72</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Intrakranielle Aneurysmen

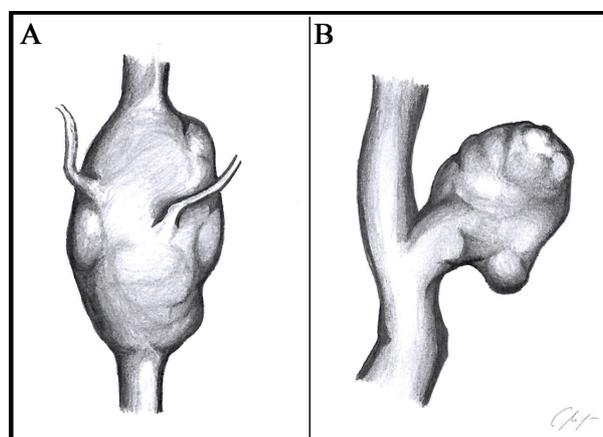
### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Mit intrakraniellen Aneurysmen sind Gefäßausstülpungen im Allgemeinen gemeint, wobei klinisch vor allem Aneurysmen der intraduralen Arterien von Bedeutung sind, da sie eine Ursache für subarachnoidale Blutungen (SABs) sein können [2]. Ein echtes Aneurysma ist von einem Pseudoaneurysma abzugrenzen. Bei ersterem sind alle drei Wandschichten dilatiert und bilden den Aneurysmadom, während bei einem Pseudoaneurysma Wanddefekte vorliegen [3]. Intrakranielle Aneurysmen sind insgesamt häufiger als extrakranielle [4], was wahrscheinlich auf den Wandaufbau, mit dünnerer und weniger Elastin enthaltender Tunica adventitia und media der intraduralen Arterien zurückzuführen ist [5].

Intrakranielle Aneurysmen kommen mit einer Prävalenz von 1-3% vor. Ältere Patienten sind häufiger betroffen als jüngere und Frauen etwas häufiger als Männer. Bei Kindern werden echte Aneurysmen der zerebralen Arterien äußerst selten beobachtet und sind pathogenetisch auch von Aneurysmen des Erwachsenen zu unterscheiden [2, 6]. Klinisch sind diese Aneurysmen meistens stumm, sodass sie häufig inzidentell oder autoptisch auffallen (je nach Quelle wird von einer allgemeinen Prävalenz zwischen 0,2 und 9% ausgegangen [7]).

Zur Einschätzung des Rupturrisikos und damit des Therapiebedarfs müssen Aneurysmen differenziert bewertet werden. So kann man sie im Hinblick auf die Form unterscheiden; getrennt werden die häufigeren sakkulären von den fusiformen (**Abb.1**);

Entstehungsmechanismus, Verteilungsmuster und Therapiestrategie sind unterschiedlich [2, 8].



**Abb. 1:** schematische Darstellung intrakranieller Aneurysmen; **A:** fusiformes Aneurysma, **B:** sakkuläres Aneurysma;

Darüber hinaus nehmen irregulär geformte bzw. gelappte Aneurysmen (mit „daughter sac“) und so genannte Giant-Aneurysmen mit einem maximalen Durchmesser von über 25 mm eine besondere Rolle ein. Letztere zeigen höhere Rupturraten und gelten auch heute noch in der Therapie als technisch anspruchsvoll [8, 9]. Sie zeigen zudem eine vergleichsweise hohe Rezidivrate [10] nach endovaskulärer Therapie, weswegen in der vorliegenden Arbeit besonderes Augenmerk auf sie gelegt wird. Das gilt insbesondere für teilthrombosierte Aneurysmen.

Riesenaneurysmen können in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation lokale Kompressionssyndrome auslösen, die sich z.B. als „fokal-neurologisches Defizit“ zeigen, z.B. als Aneurysma bedingte Hirnnervenkompression im cavernösen Abschnitt der A. carotis interna [8].

Pathogenetisch sind die seltenen mykotischen Aneurysmen davon getrennt zu betrachten. Sie entstehen durch entzündliche Gefäßwandnekrosen, die z.B. durch septische (in der Regel bakterienhaltige [11]) Thrombembolien verursacht werden können [12]. Mykotische Aneurysmen werden deshalb häufiger in der Peripherie z.B. der A. pericallosa beobachtet und gehen wegen der gefäßdestabilisierenden Intimanekrose mit einem deutlich höheren Rupturrisiko einher [13].

### **1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie**

Die Entstehung von Aneurysmen ist noch nicht gänzlich geklärt [14]. Es scheint sich jedoch um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln [15], eine Kombination aus einer genetischer Prädisposition und erworbenen Risikofaktoren, z.B. arterielle Hypertonie oder exogenen Noxen.

Eine Rolle in der Entstehung können Veränderungen in der Kollagenstruktur der Tunica media der Gefäßwand spielen, die möglicherweise Folge embryonaler Fehlentwicklungen sind. Die aktuelle Lehrmeinung geht aktuell weniger davon aus, dass eine angeborene, erbliche oder entwicklungsbedingte Gefäßwandschwäche den Hauptfaktor darstellt, sondern assoziiert das Risiko für die Entstehung eines Aneurysmas eher mit erworbenen, degenerativen, entzündlichen, metabolisch-toxischen und/oder hämodynamischen Gefäßwandprozessen [5] wie einer arteriellen Hypertonie, Arteriosklerose, Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus [16, 17]. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Veränderungen des Blutflusses durch anatomische Besonderheiten des Circulus arteriosus Willisii (z.B. unilaterales aplastisches A1-Segment) eine Aneurysmaentstehung begünstigen [18, 19].

Durch wiederholte hämodynamisch bedingte Mikrotraumata vorgeschädigter Gefäßwände kann es zu einer lokalen Endothelschädigung der Lamina elastica interna kommen. Dies aktiviert kaskadenartig ablaufende körpereigene Reparaturmechanismen, die nicht nur zu reaktiven Mikrothromben und einer muralen Fibroblasteneinwanderung führen, sondern auch zu einer leukozytenassoziierten lokalen Vaskulitis, die sekundär die Gefäßwand weiter destabilisiert. So kann es zum Aneurysmawachstum bis hin zum so genannten Giant-Aneurysma mit einem maximalem Durchmesser von über 25 mm kommen. Dadurch bedingte wiederholte Einblutungen, zunächst in die Gefäßwand, und die reaktive Neoangiogenese der Vasa vasorum befördern diesen Prozess und führen damit zur Aneurysmaentstehung und zum Aneurysmawachstum, letztlich zu einer Aneurysmaruptur [8].

Es gibt aber auch Argumente für die Theorie, dass angeborene Gefäßwandveränderungen ein relevanter Faktor für die Aneurysmaentstehung sind. Aneurysmen finden sich nämlich gehäuft bei Patienten mit Kollagenosen wie Typ-III-Kollagenstörungen, Ehlers-Danlos-Syndrom [20], Marfan-Syndrom [21], Moyamoya [22] oder anderen Vaskulopathien wie der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie [23]. Auch bei der polyzystischen Nierenerkrankung (PKD) werden intrakranielle Aneurysmen mit einer höheren Inzidenz beobachtet. Insgesamt wird bei etwa 15% der Aneurysmaträger eine genetische Grunderkrankung gefunden [24, 25].

### **1.1.3 SAB**

#### *1.1.3.1 Definition und Epidemiologie*

Eine Komplikation eines intrakraniellen Aneurysmas ist seine Ruptur mit daraus resultierender Subarachnoidalblutung (SAB), also einer Einblutung in den kranialen Subarachnoidalraum. Es handelt sich um ein schwerwiegendes Krankheitsbild mit nach wie vor hoher Mortalität [26]. Ca. 12% der Patienten versterben, bevor sie medizinische Hilfe in Anspruch nehmen können, ca. 40% der hospitalisierten Patienten sterben innerhalb eines Monats und rund 1/3 der Überlebenden haben neurologische Defizite [4]. Die jährliche Inzidenz der SAB wird je nach Quelle zwischen 1 und 10 /100000 Einwohner /Jahr angegeben [4, 15, 27, 28], wobei Frauen und Angehörige bestimmter ethnischer Gruppen häufiger betroffen sind [15]. Beispielsweise geht man in Finnland von einer Inzidenz von bis zu 19/100000/Jahr aus [29].

### *1.1.3.2 Ätiologie und Pathophysiologie*

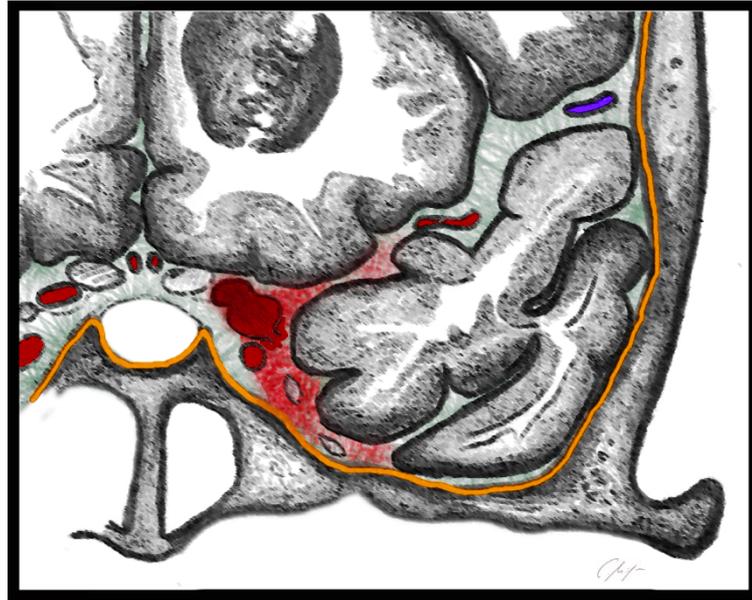
Nicht jeder SAB muss die Ruptur eines Aneurysmas zugrunde liegen. Es wird zwischen aneurysmatischen SABs und nichtaneurysmatischen SABs unterschieden. Erstere macht mit 80%-85% [28] den Großteil aller SABs aus. In 20-40% der Fälle findet man zusätzlich eine ICB (intrazerebrale Blutung), in 15-35% eine IVB (intraventrikuläre Blutung), und in 2-5% eine SDH (subdurale Blutung) [3].

Die Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur überlappen sich mit jenen der Aneurysmaentstehung bzw. des Aneurysmawachstums. Eine besondere Rolle nimmt das Rauchen als starker unabhängiger und dosisabhängiger Risikofaktor ein [6]. Auch stellt eine arterielle Hypertonie einen entscheidenden Risikofaktor dar. Zusätzlich werden auch übermäßiger Alkohol- und Drogenkonsum [30] als rupturbegünstigend eingeschätzt [6].

Nichtaneurysmatische SABs machen 10-20% der nichttraumatischen SABs aus. 2/3 hiervon sind primemesenzephal und treten vor allem im höheren Lebensalter bei Hypertonikern auf.

Weitere nichtaneurysmatische SABs können im Rahmen von Tumorerkrankungen, Gefäßmalformationen wie einer AVM (arteriovenöse Malformation) oder einer arteriovenösen (AV)-Durafistel, Sinus- oder Hirnvenenthrombosen, Gefäßwandschädigungen (z.B. Dissektion intraduraler Gefäße oder Gefäßläsionen bei Panarteriitis nodosa, Lupus erythematodes oder Wegener-Granulomatose [30]), mykotischen Aneurysmen (durch pyogene Embolien bei Endokarditiden) oder einer zerebralen Amyloidangiopathie, auftreten [3].

Bei einer aneurysmatisch bedingten SAB kommt es zu einer Einblutung in den Liquor führenden Subarachnoidalraum (cavitas subarachnoidalis), also dem Raum zwischen Arachnoidea (Spinnengewebshaut) und Pia mater encephali [2, 3] (**Abb.2**).



**Abb. 2:** schematische Darstellung einer SAB, koronare Schnittführung Höhe Putamen; Ein Aneurysma der linken Arteria carotis interna (ICA) ist rupturiert sodass sich Blut (rot) im Subarachnoidalraum (grün), also zwischen Dura mater (orange) und Pia mater bis in die Sulci ausbreitet (Darstellung der Nerven: grau-weiß schraffiert, Arterien in rot, Venen in violett, Knochen und Gehirnschubstanz im weiß-grau-schwarz Spektrum); modifiziert nach [31];

Als Folge dieser Blutung kommt es zu einer Störung der Liquorzirkulation sowie zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks bis zur Einschränkung der arteriellen Hirnperfusion. Klinisch manifest wird dies durch Hirndruckzeichen, die von Erbrechen über Bewusstseinsstörungen bis zum Koma reichen können [32].

Klassisches Symptom einer SAB ist ein plötzlich eintretender, heftiger Kopfschmerz („Vernichtungskopfschmerz“) [16]. Neben diesem klassischen Symptom können fokalneurologische Ausfälle, Gesichtsfelddefekte und Hirnnervenausfälle sowie Bewusstseinsstörungen auftreten. In ca. 10% der Fälle kommt es begleitend zu Glaskörperblutungen (Terson hemorrhage) [3]. Anamnestisch sind bei 25-50% der Fälle vorangegangene, so genannte Warnblutungen oder „minor leaks“ zu erheben, die Stunden oder Tage vor der jeweiligen SAB durch Kopfschmerzen auffallen [3, 6]. Zu beachten ist, dass die typische Klinik fehlen, oder nur wenig ausgeprägt sein kann [6], sodass 5-10% der SABs zunächst nicht als solche erkannt werden (S1-Leitlinie [28]). Auf der anderen Seite müssen bei besagter Klinik auch mögliche Differentialdiagnosen wie Meningitiden, Migräneattacken, Spannungskopfschmerzen, eine spinale SAB, Dissektionen, Erkrankungen der Halswirbelsäule oder ein zerebrales Vasokonstriktionssyndrom bedacht werden [6].

Zur Einschätzung des Schweregrads einer akuten aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wird die Klassifikation nach Hunt und Hess (HH) (**Abb.3**).

oder die “World Federation of Neurological Surgeons Subarachnoid Hemorrhage” (WFNS SAH) Scale (I-V) angewandt [33].

CT- basiert kann die Fisher-Skala benutzt werden (Grad 1-4) [34].

Gelegentlich wird auch die „Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale“, welche sich nach dem Glasgow Coma Scale (GCS) richtet, gebraucht.

Hunt & Hess		
Grad	Definition	GCS
I	Asymptomatisch - leichter Kopfschmerz oder leichter Meningismus	15
II	Kopfschmerz und/oder Meningismus ggf. zusätzlich Hirnnervenausfälle aber keine Herdsymptome	14-13
III	Somnolenz, Verwirrtheit, diskrete Herdsymptome	14-13
IV	Sopor oder Koma, neurologische Ausfälle (Hemiparese, ggf. vegetative Störungen oder Streckphänomene)	12-7
V	Koma, Einklemmungszeichen	6-3

**Abb. 3:** Einteilung nach Hunt und Hess;  
Modifiziert nach [6];

### 1.1.3.3 Komplikationen

Durch das extravasale Blut entsteht unter Umständen eine Ventrikeltamponade und es kann durch Verklebung der Arachnoidalzotten [16] zu einem Hydrocephalus malresorptivus (15% der Fälle [3]) oder seltener zu einem Hydrocephalus occlusus (oder auch kombiniert) [35] kommen. Der Hydrocephalus tritt in 6-67% der Fälle auf [36] und kann sich akut, innerhalb von Stunden oder im Verlauf (Tage bis wenige Wochen) zeigen [6]. Gegebenenfalls muss eine externe Ventrikeldrainage (EVD) gelegt werden, je nach Quelle in 1-31% der Fälle [37-39]. Bei chronischem Hydrocephalus kann ein ventrikulo-peritonealer oder ventrikulo-atrialer Shunt indiziert sein [28, 40].

Ab dem 4. Tag besteht zusätzlich die Gefahr (Risiko von ca. 30%) von Vasospasmen mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 7. und 10. Tag. Dabei handelt es sich um reaktive Verengungen der im Subarachnoidalraum verlaufenden Hirnarterien als Reaktion auf Blutabbauprodukte, die auf die Gefäßwand spasmogen wirken (**Abb.4**). Vasospasmen können

asymptomatisch, aber je nach Ausprägung auch zu einer lokalen oder globalen Unterversorgung des Hirngewebes sowie zu verzögerten ischämischen Defiziten (DCI) (s.u.) führen.



**Abb. 4:** Vasospasmen in der Arteria cerebri media und A. cerebri anterior (digitale Subtraktionsangiographie (DSA));

Weitere Komplikationen einer SAB sind frühe oder späte Nachblutungen mit dem höchsten Risiko in den ersten zwei Wochen nach SAB [3]. Entstehen durch die Subarachnoidalblutung nachträglich Adhäsionen oder Vernarbungen, so können diese bei eventuell auftretenden Nachblutungen die Ausbreitung des Blutes im Subarachnoidalraum behindern und zu intrazerebralen Massenblutungen führen [2]. Weitere Komplikationen einer SAB sind beispielsweise Fieber und Elektrolytstörungen (Hyponatriämie), Hypovolämie und Natriurese, sowie neurogen-extrazerebrale Organfunktionsstörungen wie Herzrhythmusstörungen, myokardiale Nekrosen, Einschränkung der Herzauswurfleistung oder ein neurogenes Lungenödem [3, 6, 41, 42]. Wahrscheinlich spielen auch so genannte „spreading depolarizations“ (s.u.) als Folge einer SAB eine Rolle, welche als prognostisch ungünstig gelten [43].

#### *1.1.3.4 Prognose und Therapie*

Die Prognose der SAB ist nach wie vor schlecht [44] und weist eine 30-Tage-Letalität von ca. 35% auf [45]. Als Faustregel gilt, dass von jenen Patienten, die die Klinik erreichen, ein Drittel in der Klinik verstirbt, ein weiteres Drittel beträchtliche bleibende neurologische Defizit behält und das letzte Drittel wieder den prämorbidem Status erreicht [6]. Faktoren für eine schlechte Prognose sind hohes Patientenalter, ein schlechter GCS oder HH Grad bei Aufnahme [46], großes Ausmaß der Blutung (Fisher Scale) und Einbruch ins Ventrikelsystem, sowie die Lokalisation des rupturierten Aneurysmas im hinteren Stromgebiet [6].

Neben Vasospasmen stellen verspätete zerebrale Ischämien einen entscheidenden Faktor für ein schlechtes klinisches „Outcome“ dar (DCI; delayed cerebral ischemia) [47]. Ihre Häufigkeit wird auf 15-40% der Fälle geschätzt [48]. Risikofaktoren für ihr Auftreten sind unter anderem ein initial schlechter klinischer Status des Patienten sowie das Ausmaß der SAB in der initialen cCT [44, 48]. Ursächlich für DCIs sind wahrscheinlich vor allem Vasospasmen, Hypovolämie und „spreading depolarizations“ [28]. Andere Faktoren, darunter die Entstehung von Mikrothrombosen, Plättchenaggregation, Entzündungsreaktionen, oxidativer Stress und der Einfluss von Blutabbauprodukten, Elektrolytveränderungen, Kohlenstoffmonoxid und Endothelin, werden ebenfalls diskutiert [48-50].

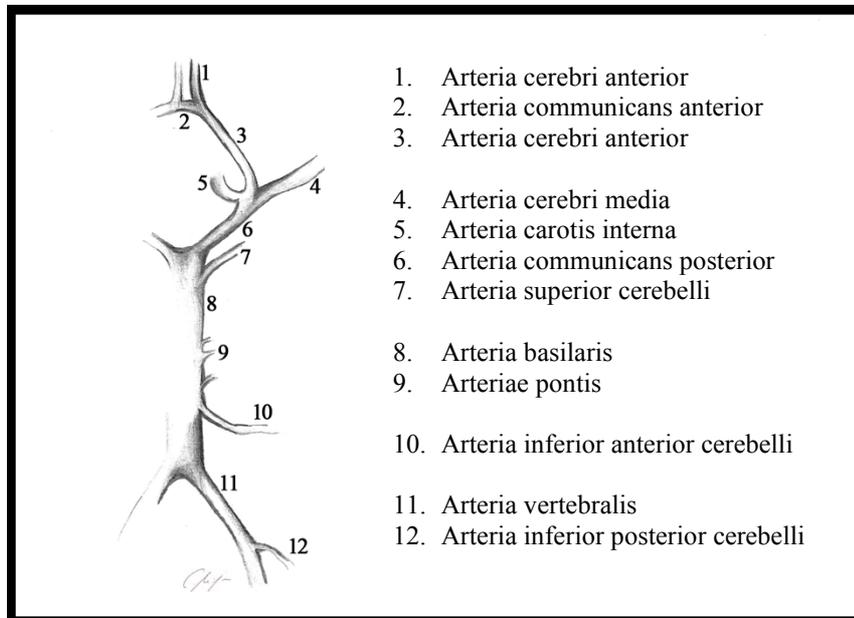
Spreading depolarizations sind in der kontinuierlichen Elektroenzephalografie (cEEG) auffallende Depolarisationen, die vermutlich durch Hämoglobinabbauprodukte, erhöhtes Kalium, Glutamat und Endothelin [49] ausgelöst werden und die das Outcome signifikant verschlechtern können [51, 52], deshalb auch als potentieller Risikofaktor für ein schlechtes Outcome in die aktuellen Leitlinien aufgenommen wurden [28].

Entgegen früherer Lehrmeinung zeigt sich somit, dass Vasospasmen zumindest nicht alleinig für DCIs verantwortlich sind. Verständlich wird dies auch aus der Beobachtung heraus, dass Vasospasmen und Ischämien nicht zwangsläufig beide vorliegen müssen, sondern jeweils auch isoliert auftreten können [53, 54].

#### **1.1.4 Lokalisation**

Die Angaben zur prozentualen Lokalisationsverteilung intrakranieller Aneurysmen variieren zum Teil erheblich. Ganz allgemein finden sich mit ca. 80-85% deutlich mehr Aneurysmen im vorderen Stromkreislauf und hier insbesondere an der Aufzweigung der A. carotis interna (ICA), der Arteria cerebri media (MCA) und an der Arteria (A.) communicans anterior

(ACOM). Im hinteren Stromgebiet sind die Basilarisspitze und der Basilarisstamm Prädilektionsstellen (**Abb.5**). In 20-30% der Patienten zeigen sich multiple Aneurysmen [4]. In kurvigen Gefäßverläufen befinden sich Aneurysmen häufiger, insbesondere an der konvexen Seite der Kurve [55].



**Abb. 5:** vereinfachte Schemazeichnung der intrakraniellen Arterien; prozentuale Verteilung der Aneurysmalokalisationen: A. cerebri media (MCA): ca. 36%, A. communicans anterior (ACOM): ca. 16%, A. carotis interna (ICA): ca. 19%, A. communicans posterior (PCOM): ca. 16%, A. basilaris und A. superior cerebelli (SUCA): ca. 7%, A. vertebralis und A. inferior anterior cerebelli (AICA): ca. 2% [56]

## 1.1.5 Diagnostik

### 1.1.5.1 Diagnostik der SAB

Die Diagnose einer SAB wird im klinischen Alltag meist durch eine native kraniale Computertomographie (cCT) gestellt. Hier zeigt sich eine homogene oder inhomogene Hyperdensität, die sich, je nach Aneurysmalokalisation, insbesondere in den basalen Zisternen, der Sylvischen Fissur und dem Interhemisphärenspalt, und, bei Einbruch in das Ventrikelsystem gegebenenfalls auch dort darstellt [3]. Abhängig davon, ob ein begleitendes Ödem vorliegt, ist zusätzlich eine perifokale Hypodensität sichtbar. Im Falle einer komplizierenden Liquorzirkulationsstörung kann sich außerdem eine Aufweitung der Temporalhörner zeigen. Die Sensitivität der cCT für eine SAB innerhalb der ersten 24h wird auf ca. 93% geschätzt [3].

Auch die kraniale MRT (cMRT) kann die SAB mit einer hohen Sensitivität nachweisen.

Während sich in den T1- und T2-gewichteten Sequenzen die SAB meist isointens und seltener hyper- oder hypointens zum Hirngewebe darstellt sind die Fluid Attenuated Inversion Recovery Sequenz (FLAIR) und Protonendichte (PD)- gewichtete Sequenzen wesentlich sensitiver [3]. Weitere diagnostische Alternativen wie die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die Time-of-Flight- Magnetresonanztomographie (TOF-MRA) und die Multidetector Computed Tomographic Angiography (MDCTA) dienen dem Aneurysmanachweis und werden an späterer Stelle erläutert.

Bei klinischem Verdacht auf eine SAB, aber fehlendem oder nicht eindeutigen bilddiagnostischen Nachweis einer Blutung, ist eine Lumbalpunktion (LP) indiziert, wobei mittels Liquoruntersuchung auf Xanthochromie, der Nachweis von Blut mit hoher Sensitivität und Spezifität gelingt [6, 28]. Die LP gilt als diagnostischer Goldstandard und als obligat, wenn der SAB-Nachweis bildmorphologisch nicht gelingt. Bei fehlendem Nachweis von Erythrozyten im Liquor ist eine Blutung innerhalb der letzten 14 Tagen praktisch ausgeschlossen [3].

#### *1.1.5.2 Diagnostik intrakranieller Aneurysmen*

Schon in der nativen CT können Aneurysmen sichtbar sein. Sie zeigen sich als glatt begrenzt und leicht hyperdens. Gelegentlich findet man Wandverkalkungen. Besser gelingt der Aneurysmanachweis in der Regel unter Verwendung von Kontrastmittel in einer CT-Angiographie (CTA). Diese weist für Aneurysmen  $\geq 3\text{mm}$  eine Sensitivität von 93-99% auf, für Aneurysmen  $< 3\text{mm}$  eine Sensitivität von 35-75% . Im Bereich der Schädelbasis ist die Sensitivität aufgrund von Knochenartefakten geringer [3].

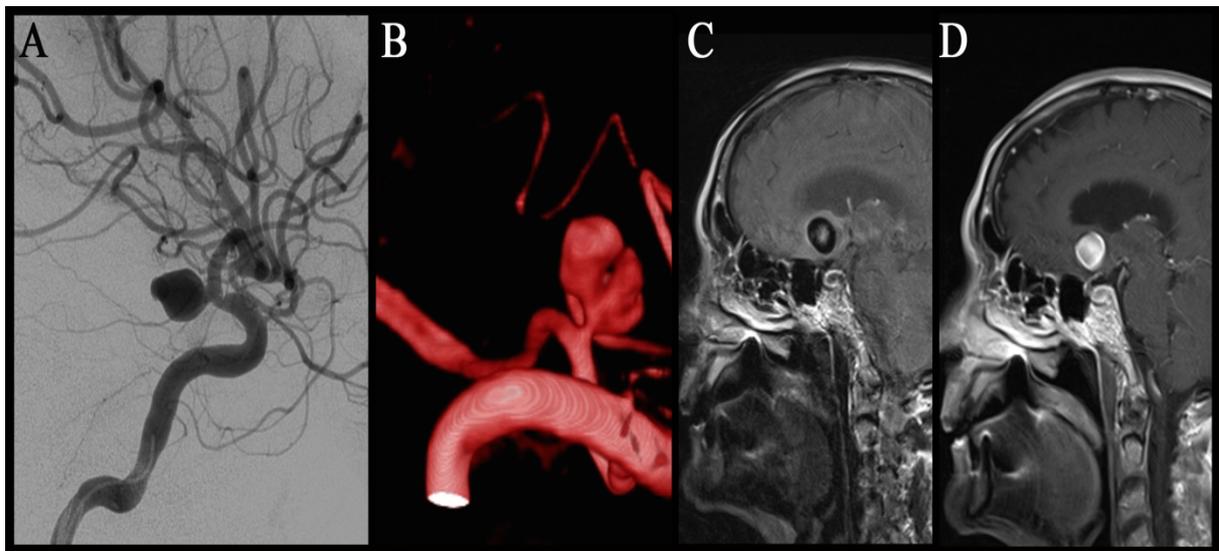
In der MRT sind in T1- und T2-gewichteten Sequenzen durch turbulenten Blutfluss oder Teilthrombosierungen häufig heterogene Signale sichtbar (**Abb.6**), die die diagnostische Sicherheit einschränken [3]. Zuverlässiger können Aneurysmen durch spezielle Flusssequenzen wie bspw. eine time of flight MRA (TOF-MRA) dargestellt werden. Dabei wird durch hochfrequente Anregungsimpulse stationäres, unbewegtes Gewebe abgesättigt und erscheint dunkel [57]. Das frisch in die Abbildungsebene einfließende und nicht abgesättigte Blut stellt sich hyperintens dar und hebt sich so vom umgehenden Hirngewebe ab [57]. Allerdings wird der stärkste Einstromeffekt bei senkrecht getroffenen Gefäßen mit hohem Flow und einer dünnen 2D Schichtung erzielt. Die Darstellung bei langsamem Fluss, wie zum Beispiel in Aneurysmen oder in Gefäßwandnähe ist folglich schwieriger und mit schwächeren

MR-Signalen verbunden [57]. Die Sensitivität der TOF-MRA liegt bei etwa 85-95%, jedoch kommt es relativ häufig zu falsch positiven Befunden [3].

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit ist die kontrastverstärkte (CE-) MRA, eine mit Kontrastmittel (KM) durchgeführte Magnetresonanztomographie, die der TOF-MRA aber in der Sensitivität und Spezifität für den Nachweis intraduraler Aneurysmen nicht überlegen ist [58].

Als Goldstandard und sensitivste Methode [3] zum Aneurysmanachweis gilt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) [47] (**Abb.6**), wengleich Diagnostik und Therapieplanung grundsätzlich auch mittels CTA möglich sind [59].

Bei der Suche nach einem Aneurysma ist die Pan-Angiografie in mehreren Ebenen (z.B. als Rotationsangiographie) nach selektiver Darstellung der Gefäße des vorderen und hinteren Stromkreislaufs obligat. Gegebenenfalls muss zur Darstellung des R. communicans anterior zusätzlich eine Kompression der ACI der Gegenseite erfolgen [28]. Diese Notwendigkeit ergibt sich auch aus der Tatsache, dass in ca. 25% der Fälle [28] multiple Aneurysmen vorliegen [6].



**Abb. 6:** Diagnostik intrakranieller Aneurysmen

**A:** digitale Subtraktionsangiografie (DSA) mit Darstellung eines PCOM Aneurysmas; **B:** 3D Rekonstruktion eines gelappten ACOM Aneurysmas; **C,D:** sagittale Rekonstruktion. In der T2 FLAIR Sequenz stellt sich ein Aneurysma als hypointens (**C**), in der KM-T1 Sequenz als hyperintense (**D**) Raumforderung dar;

## 1.1.6 Therapie intrakranieller Aneurysmen

Grundsätzlich gibt es einen neurochirurgischen und einen neuroradiologischen Therapieansatz, welche beide noch im Verlauf thematisiert werden.

### 1.1.6.1 Anfänge der endovaskulären Therapie

Die endovaskuläre Therapie von intrakraniellen Aneurysmen durch Einbringen von Platinspiralen (Coils) zur Embolisation ist ein relativ junges Verfahren, welches in den letzten 25 Jahren stark an Verbreitung gewonnen hat wobei im Allgemeinen in Seldinger Technik vorgegangen wird (diese erstmals beschrieben 1953 durch Sven Ivar Seldinger [60]).

Die ersten Versuche, Aneurysmen interventionell zu behandeln, wurden bereits im Jahr 1964 unternommen. Den Neurochirurgen Luessenhop und Velasquez der Georgetown Universität (USA) gelang es, intrakranielle Gefäße über eine chirurgisch mit der Arteria carotis externa verbundenen Glaskammer zu katheterisieren [61]. In einem Fall wurde dann mit einer inflatableren Katheterspitze der Hals eines Aneurysmas temporär okkludiert [62].

Von einer weniger invasiven Methode berichten 1966 Frei und Kollegen [63], die in ihrer Arbeit die Anwendung des so genannten Para-Operational-Devices, oder kurz POD-Mikrokatheters beschreiben. Das Konzept funktionierte mit einem ca. 1 mm messenden Mikromagneten an der Spitze des Katheters, welcher durch extrakorporale, kontinuierliche und alternierende Magnetfelder gesteuert werden konnte. [61]. Diese Technik wurde von anderen aufgegriffen und durch die Entwicklung von unterschiedlichen ablösbaren und nicht ablösbaren Katheterenden, „tips“ erweitert [64]. Beispielsweise wurden in Wachs gebettete Drahtspiralen durch Anschließen von Strom (400mA) vom Wachs gelöst und konnten so im Aneurysma freigesetzt werden [61]. Die erste erfolgreiche Sondierung der Arteria cerebri media unter Gebrauch dieser Technik beim Menschen wurde 1969 beschrieben [65].

1970 kombinierten Montgomery et al. den POD-Katheter mit einem ablösbaren, in- und deflatierbaren Ballon (detachable balloon) [66]. Auf der Grundlage dieses Konzepts entwickelten Cares et al. 1973 das Konzept der endovaskulären Ballonokklusion von Aneurysmen [67]. Neben Ballons, die mit einer serumalbuminhaltigen (25%) Lösung befüllt und durch Applikation von Hitze verschlossen und abgelöst wurden, konnten auch Mikrosphären oder isobutyl-cyano-acrylat als Embolisat eingebracht werden [61].

Die erste klinische Studie stammt aus dem Jahre 1974. In ihr wurden intrakranielle Gefäße von 120 Patienten katheterisiert [68].

Erik T. Engelson beschäftigte sich 1985 bzw. 1986 mit Kathetertechnik und führte den „Tracker“ Mikrokatheter ein. Das Prinzip basierte auf einem Führungsdraht (guidewire) mit „variable stiffness“ und erleichterte die intravaskuläre Navigation [61, 69]. Dieser „over the wire tracker“ mit röntgendichter Markierung (radiopaque marker) gilt heute als wichtiger Meilenstein in der Entwicklung endovaskulärer Therapien [61].

Das Konzept der intraaneurysmalen Ballonapplikation wurde zwischen 1974 und 1990 angewandt und weiterentwickelt. Eine 1974 veröffentlichte Arbeit von Serbinenko et al. gab hierzu den Auftakt. Er beschrieb die Behandlung von 300 Patienten mit temporärer Okklusion intrakranieller Arterien, Therapie von Carotis-Sinus-cavernosus-Fisteln oder Aneurysmen [70]. Trotz stetiger Weiterentwicklung der Technik erwies sich der Therapieansatz dennoch als problematisch [71, 72]. Die eingebrachten Ballons konnten sich nicht der oft irregulären Form der Aneurysmen anpassen und führten durch ihre Steifheit häufig zu einer direkten oder verzögerten Aneurysmaruptur [73, 74]. Darüber hinaus war das in die Ballons eingefüllte Embolisat Hydroxyethylmetacrylat (HEMA) starr und schien den arteriellen Puls an die Aneurysmawand weiterzuleiten. Die Rezidivrate war hoch [73] und die Mortalität wurde von unterschiedlichen Autoren zwischen 18 und 22% angegeben [75, 76]. Außerdem galten kleine und breitbasige Aneurysmen, beträchtliche Vasospasmen und eine akute SAB als Kontraindikationen [75].

### 1.1.6.2 Coiling

Der Grundgedanke bei der Coilokklusion ist es, eine Thrombosierung des Aneurysmalumens zu erreichen. Erstens interagiert das eingebrachte Fremdmaterial, in der Regel Platinspiralen, mit den Blutbestandteilen und induziert lokal eine Gerinnungskaskade. Zweitens führen die Coilschlingen zu einer Verlangsamung des Blutflusses im Aneurysma. Diese Stase fördert ebenfalls die Entstehung von Thromben [77, 78]. Das Blutgerinnsel wird im Verlauf von fibrinösem Narbengewebe durchbaut, sodass letztendlich ein stabiler Thrombus entsteht, der den Bluteinstrom verhindert und so vom Blutfluss im Trägergefäß trennt. Hinzu kommt eine inflammatorische Immunantwort mit Bildung von Granulationsgewebe, Einsprossung neuer Kapillaren und einer „Neointimalisierung“, der Kontaktfläche von intraaneurysmalem Thrombus und dem Blutstrom entlang der Aneurysmabasis [77].

Eine Weiterentwicklung waren 1988 und 1989 so genannte „pushable coils“ (nicht gezielt ablösbare Platinspiralen) [79, 80]. Diese Platinspiralen waren sehr starr und passten sich der Aneurysmamorphanie schlecht an. Sie waren nicht retrahier-, und somit schlecht kontrollierbar. Das Risiko, den Blutfluss des Trägergefäßes zu beeinträchtigen war zu hoch [73] und die periprozedurale Komplikationsrate entsprechend [81].

Ein wichtiger Durchbruch gelang 1991 mit der Entwicklung der Gugliemli Detachable Coils (GDC) [61]. Auch hierbei handelte es sich um Platinspiralen. Anders als bei den bis dahin verwendeten „pushable coils“ waren die GDC gezielt elektrolytisch ablösbar und konnten so auch immer wieder zurückgezogen werden, um ihre Position zu korrigieren [78]. Damit gelang es zuverlässiger, Coils innerhalb des Aneurysmas zu platzieren, ohne den Blutfluss im Trägergefäß zu stören. Außerdem waren die GDC weicher, daher anpassungsfähiger und weniger traumatisierend für die Aneurysmawand. Sie konnten auch bei Vasospasmen und in der Akutphase nach einer SAB angewendet werden [61]. Anfangs waren nur drei verschiedene Coils erhältlich [73].

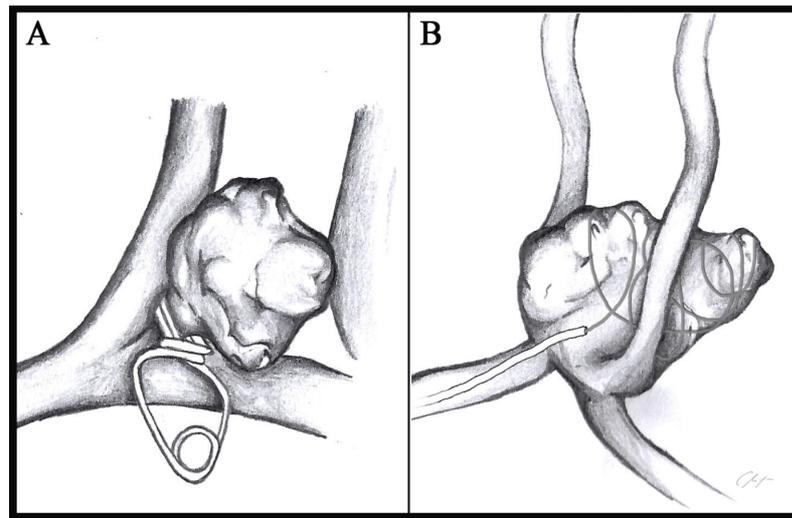
Eine andere Coil-Weiterentwicklung stellen die 3D Coils und bioaktiven bzw. Hydrocoils dar. 3D Coils (*beispielsweise Deltapaq Microcoils (Micrus); Codman*) entfalten sich, anders als die zweidimensionalen „helical coils“, in drei Raumrichtungen (aufgrund von möglichen Ablenkungspunkten, s.g. „deflection points“) und sollen sich leichter in freie Nischen des Aneurysmasackes ausdehnen und so zu höheren Packungsdichten beitragen [82, 83].

Mit bioaktiven Coils, die 2002 durch Boston Scientific als „Matrix“ Coil vorgestellt wurden, kamen Coils zum Einsatz, die mit einer bioaktiven Substanz beschichtet waren, überwiegend Polyglycolsäure (polyglycolic acid, PGLA). Durch die Beschichtung soll es zu einer verstärkten immunologischen Reaktion und daraus resultierend schneller zu einer Thrombosierung mit nachfolgendem fibrotischen Umbau kommen. So soll das Rekanalisationsrisiko minimiert werden [84-86].

Eine spezielle Form der bioaktiven Coils stellen so genannte Hydrocoils dar [85]. Das Prinzip der Hydrocoils (Microvention) besteht darin, dass die Platinspirale mit Hydrogel, einem hydrophilen Acrylpolymer, beschichtet ist, welches sich in Verbindung mit Blut vergrößert und anschwillt [87, 88]. Durch das Aufquellen soll so das komplette Aneurysmalumen gefüllt und damit die Rate an Rekanalisationen gemindert werden [88].

### 1.1.6.3 Clipping vs. Coiling

Clipping galt lange als Therapie der Wahl bei intrakraniellen Aneurysmen. Mit Entwicklung der endovaskulären Therapie stand ein alternatives und weniger invasives Verfahren zur Verfügung (**Abb. 7**).

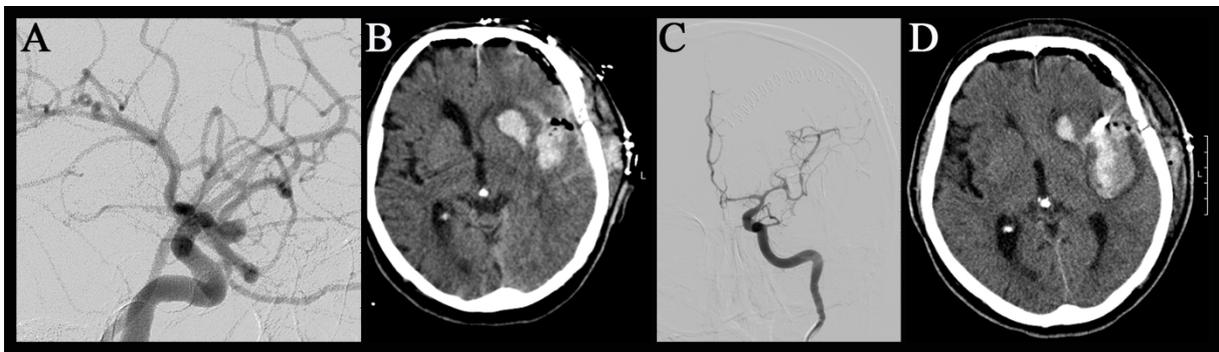


**Abb. 7:** Schemazeichnung Clipping vs. Coiling; *A*: schematische Darstellung eines neurochirurgisch, mittels Clip versorgten ACOM Aneurysmas; *B*: schematische Darstellung eines ACOM Aneurysmas, welches mittels Coiling endovaskulär versorgt wird;

Während das „Coiling“ anfangs nur bei Kontraindikationen für das Clipping indiziert war, bspw. im hinteren Stromgebiet oder anderweitig schwieriger Lokalisation, bei multimorbiden Patienten oder solchen in schlechtem Allgemeinzustand [46, 89], wurde die interventionelle Therapie begünstigt durch immer ausgefeiltere Techniken und Weiterentwicklung der Materialien mit den Jahren zunehmend häufiger angewandt [46].

Der endovaskuläre Therapieansatz bietet einige Vorteile gegenüber dem chirurgischen. Zum einen ist die Prozedur in aller Regel deutlich weniger traumatisch, da keine Kraniotomie mit direktem Eingriff in das Gehirn erforderlich ist (**Abb. 8**). Die Patienten sind nach einer radiologischen Intervention zum anderen deutlich früher wieder mobil, haben eine unkompliziertere Wundversorgung mit geringerem Infektionsrisiko und eine kürzere Liegedauer. Es zeigte sich auch, dass signifikant weniger kognitive Beeinträchtigungen 12 Monate post Coiling im Vergleich zum Clipping auftraten (neuropsychologische Begleitstudie der ISAT (s.u.) [90]). Natürlich sind diese Vorteile mit möglichen Nachteilen abzuwägen: Es kann zu Rupturen, Verletzungen der Gefäße durch das Kathetersystem, sowie zu Verschlüssen

von Arterien (durch Thromben, Thrombembolien oder Fremdmaterial) kommen. Darüber hinaus sind die üblichen Risiken des transfemorale Zugangs mit einzubeziehen. Thrombembolische Ereignisse können bei beiden Therapiemethoden auftreten und auch die Notwendigkeit einer EVD scheint bei beiden Varianten gleich häufig vorzukommen [38]. Welche Methode in welchem Fall zu wählen ist, wird nach wie vor diskutiert. Laut S1-Leitlinie ist das Aneurysmcoiling bei entsprechend günstiger anatomischer Situation und erfolgsversprechendem Coilingergebnis - im interdisziplinären Dialog - in summa zu bevorzugen [28] (verlängert 2015, gültig bis 2017).



**Abb. 8:** Beispiel periprozeduraler Komplikationen des Clippings; Fall eines 66-jährigen Patienten mit inzidentellem Mediaaneurysma mit einem maximalen Durchmesser von 5,5mm und einer Halsweite von 2,5mm; **A:** präoperative Angiographie; **B:** native cCT am 1. postoperativen Tag: 2,7x1,8 cm messende ICB links lateral des Striatums. Die Region der Stammganglien wird nach medial verlagert und der linke Seitventrikel wird pelottiert. Diskreter Mittellinienshift nach rechts. Postoperative Luftansammlung; **C:** Vasospasmen der Arteria carotis interna am 2. Postoperativen Tag; **D:** native CT am 2. Postoperativen Tag: neu aufgetretene zweite 50x35mm messende ICB links temporal. Linkshemisphärische Hirnschwellung und Einengung der äußeren Liquorräume ohne Zirkulationsstörung. SAB links auch in die Inselzisterne;

In diesem Zusammenhang ist eine bedeutende und viel zitierte Studie aus dem Jahre 2002 veröffentlicht im Lancet Journal zu nennen. Das „International Subarachnoid Hemorrhage Trial“ (ISAT) ist eine randomisierte multizentrische Studie mit 42 Zentren, vor allem aus Europa, in der 2143 Patienten mit rupturierten intrakraniellen Aneurysmen jeweils einem neurochirurgischen Clipping (n=1070) oder endovaskulärem Coiling (n=1073) unterzogen und die Therapievarianten miteinander verglichen wurden. Neben den Basiskriterien wurden Faktoren wie Nachblutungen (und andere Komplikationen), Todesfälle, der modified Rankin Score (mRS) und die Okklusionsrate im Follow-up erfasst [91, 92].

Es zeigte sich ein signifikant geringerer Anteil an Patienten mit ungünstigem klinischen

Outcome in der Gruppe endovaskulär behandelter Patienten und einer absoluten Risikoreduktion für Tod oder Unfähigkeit zur selbständigen Lebensführung von 7,4%. Des Weiteren kam es im Verlauf weniger häufig zu epileptischen Anfällen und Nachblutungen und im ersten Follow-up (FU) waren in der Clipping Gruppe mehr Aneurysmen komplett verschlossen [91, 92]. Eine 2015 veröffentlichten Studie beschreibt die 18-Jahres Follow-up Daten der ISAT Studie, mit dem Ziel einschätzen zu können, in wie weit sich kurz- und mittelfristige Vorteile des Coilings langfristig durch erhöhte Nachblutungs- oder Komplikationsraten mit nötigen Nachbehandlungen relativieren oder sogar ausgleichen [93]. Sie ergab, wenngleich nicht signifikant, höhere Überlebensraten und mehr selbständig lebensfähige Patienten in der Gruppe der endovaskulär Behandelten. Wie auch in den vorherigen Arbeiten wurden im Vergleich zur Clippinggruppe höhere, aber insgesamt immer noch niedrige Nachblutungsraten beobachtet [93].

Trotz der beträchtlichen Aussagekraft und klinischen Relevanz, die der ISAT Studie zugeschrieben wird [94], gibt es kritische Stimmen. Dabei wird die größte Schwachstelle der Studie in der Auswahl der Patienten gesehen. Von 9559 Patienten mit SAB wurden nur solche eingeschlossen und randomisiert, die sich für beide Therapieformen „eigneten“; 7416 Fälle wurden aus diesem Grunde ausgeschlossen [91] was für einige Autoren einen „selection bias“ darstellt [94-98]. Auch sollen sich ungleich viele „einfache Aneurysmen“ in der Coilinggruppe befunden haben (klein, vorderes Stromgebiet (SG)). Aneurysmen im hinteren SG wurden kaum eingeschlossen (2,7%), da diese, wie vielfach kritisiert, nicht randomisiert, sondern direkt endovaskulär behandelt werden sollten [94, 97].

Zum Teil wurden von Seiten US-amerikanischer Neurochirurgen die Ergebnisse der europäischen Kollegen bemängelt, die ihrer Ansicht nach für die schlechteren Ergebnisse in der Clipping Gruppe verantwortlich seien [99].

Weitere Kritikpunkte sind die Auswahl der Zentren: europäische und kanadische, nicht aber us-amerikanische wurden berücksichtigt. Weitere Faktoren wie Kosten, Aneurysmawachstum, die fehlende Einbeziehung von nicht rupturierten Aneurysmen [97] und die in der Clippinggruppe längere Zeitspanne zwischen Patientenrandomisierung und Therapie (Mittelwert beim Coiling: 1,1 Tage; Mittelwert beim Clipping 1,7 Tage), mit der damit verbundenen Erhöhung des Behandlungsrisikos [98], gingen nicht in die Beurteilung ein.

Neure Studien zur Kontroverse „Clipping vs. Coiling“ stellten unter anderem ein häufigeres Auftreten von verspäteten zerebralen Ischämien (DCI) post clipping fest [44].

Fest steht, dass geclippte Aneurysmen deutlich seltener Rezidive zeigen als gecoilte. Während

in bis zu 30% der Fälle Rezidive beobachtet werden [100, 101] ist bei geclippten Aneurysmen von einer 1-2,9%-igen Rezidivrate die Rede [102-105].

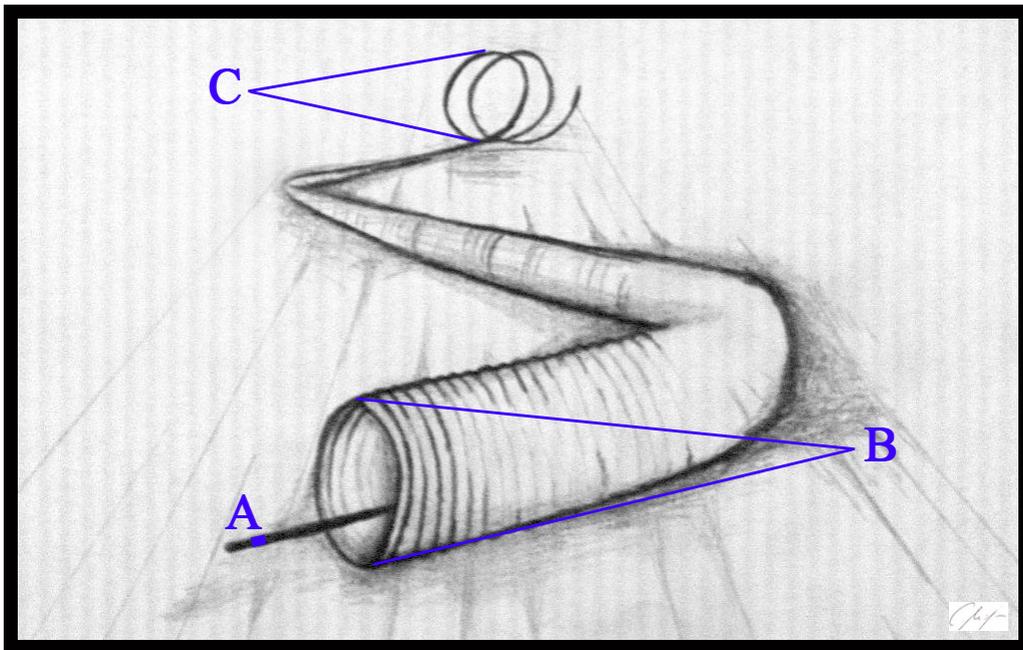
Dieser Umstand muss bedacht und im weiteren postoperativen/postinterventionellen Management, auch bezüglich der nötigen Follow-up-Untersuchungen, berücksichtigt werden. Gecoilte Aneurysmen benötigen häufiger Nachbehandlungen. Bei vorliegendem Rezidiv allerdings stellt eine erneute endovaskuläre Coilokklusion eine Therapieoption dar, welche in der Regel als unkompliziert gilt. Faktoren wie ein großes Aneurysmavolumen, eine niedrige postinterventionelle PD (Packungsdichte) und ein IIB MRRC Score (sowie auch junges Patientenalter) scheinen Vorhersagefaktoren für das Auftreten von Rezidiven zu sein [106, 107].

In wie weit und bis zu welchem Punkt die in der ISAT Studie veröffentlichten Vorteile des Coilings, die Nachteile wie Rezidive und Nachbehandlungen rechtfertigen, wird nach wie vor in der Literatur kontrovers diskutiert [108].

Auch wenn die ISAT Studie einige unbestreitbare Schwachstellen aufweist, beeinflussen die Ergebnisse bis heute maßgeblich die Therapieentscheidung. Unbestreitbar ist, dass sich Technik und Material in den letzten 14 Jahren weiterentwickelt haben und daher die Zahlen der 2002 aufgelegten Studie kritisch zu sehen sind. Auch wenn aus diesem Grunde der endovaskuläre Ansatz vielfach als Therapie erster Wahl gilt, und auch in der S1-Leitlinie als (im Regelfall) zu präferierende Option gehandelt wird [28], so ist gelebte Praxis, dass die Entscheidung für die jeweils geeignete Therapieform im Konsens zwischen Neurochirurgen und Neuroradiologen individuell und von Fall zu Fall getroffen wird.

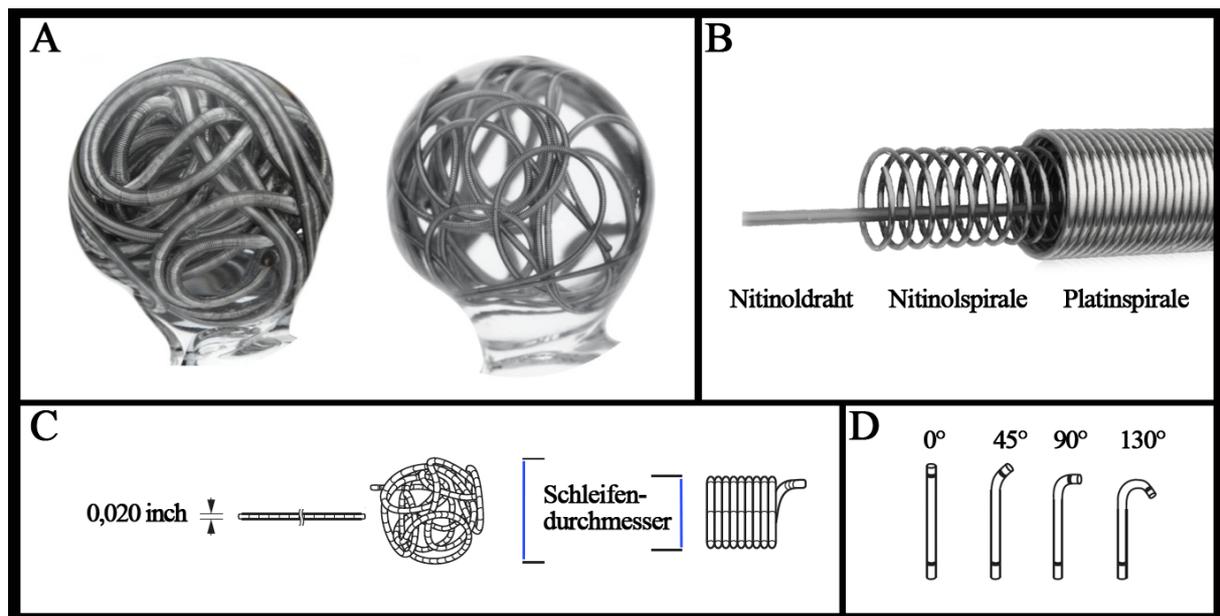
## 1.2 Volumencoil (Penumbra Coil 400)

Die PC400 Coil ist ein Produkt der Firma Penumbra (PC400, Penumbra, Inc., Alameda CA, USA, auch Volumencoil genannt). Die Besonderheit der Coil ergibt sich aus dem deutlich größeren Durchmesser der Primärwicklung; also der „Dicke“ der gesamten Spirale (**Abb.9**).



**Abb. 9:** schematische Darstellung des Aufbaus einer Coil;  
A: Vordraht B: Primärwicklung; C: Schleifendurchmesser;

Die Coil besteht aus einer mit Nitinoldraht umwickelten Nitinolspirale und einer äußeren dichteren und feineren Platinspirale (Primärwicklung) (**Abb.10**). Diese spezielle Konstruktion soll eine intrinsische Weichheit bedingen („intrinsic softness“), welche wegen einer geringeren Federkonstante eine bessere Anpassung der Coil an die Aneurysmamorphanie zulässt und sich so positiv auf Aneurysmafüllung und Kompaktierungsgrad des Coilpakets auswirken soll. Die Federkonstante beschreibt die Steifigkeit der Coil und ist abhängig von mehreren Faktoren. Diese wird neben dem Schubmodul und der Anzahl der Windungen pro Streckeneinheit, vor allem von der Dicke des Vordrahtes („stock wire“) und dem Durchmesser der Primärwicklung beeinflusst. Je dünner der Vordraht und je größer der Durchmesser der Primärwicklung, desto weicher wird die Coil.



**Abb. 10:** Übersicht zum PC400 System;

**A:** Vergleich zweier mit Coil gefüllter Aneurysmamodelle aus Glas: links: Volumencoil (8x30cm) mit einer erreichten Packungsdichte (PD) von 27,5%; rechts: konventionelle Coil (8x30cm) mit einer erreichten PD von 6,9%; **B:** Darstellung des strukturellen Aufbaus der Volumencoils mit Vordraht aus Nitinol, innerer Nitinolspirale und äußerer Platinspirale; **C:** schematische Darstellung der PC400 Complex (links) und der PC400 Curve, jeweils mit einer Dicke (Durchmesser der Primärwindung) von 0,020 Inch; **D:** schematische Darstellung der zur Verfügung stehenden Ausführungen des PXSlim: mit gerader oder abgewinkelter Spitze (45,90,130°);

Die Coil wird in drei verschiedenen Konfigurationen angeboten. Sie ist als Coil400 Complex, Coil 400J, Coil 400 Curve erhältlich und steht in unterschiedlichen Längen und Durchmessern zur Verfügung. Mit Durchmesser ist hier nicht etwa der Durchmesser der Primärwicklung gemeint, sondern der Schleifendurchmesser, den das Coilpaket entfaltet einnimmt, die so genannte Tertiärstruktur.

Der Durchmesser der Primärwicklung beträgt bei allen Modellen 0,508mm, die Primärwicklung konventioneller Coils beträgt ca. 0,2413 mm - 0,3556 mm.

Wegen des größeren Durchmessers der Primärwicklung der Volumencoils müssen größere Delivery-Katheter verwendet werden. Das PC400-System von Penumbra empfiehlt den Mikrokatheter PX Slim. Dieser Katheter hat einen verglichen mit anderen Coil-Delivery-Kathetern größeren Innen- und Außendurchmesser von 2,6 bzw. 2,95 F (ca. 0,87- 0,98 mm). Er steht in unterschiedlichen Ausführungen zur Verfügung: mit gerader Spitzen oder mit 45 – 130° vorgebogener Spitze.

Hersteller bieten die Volumencoils folgende Vorteile: Durch den Aufbau und insbesondere die Dicke der Coils sollen höhere Packungsdichten auch bei großen Aneurysmen erreicht werden.

Folglich müssen weniger Coils pro Aneurysma eingebracht werden. Die Coils sollen sich zusätzlich besser an die Aneurysmaform anpassen und damit dichtere „Packungen“, auch komplexer Aneurysmen, zulassen. Dies soll zunächst kürzere Interventionszeiten ermöglichen und konsekutiv die Durchleuchtungsdauer für Patient und Operateur verkürzen. Da weniger Coils benötigt werden, um ein Aneurysma von der Blutzirkulation zu trennen, soll der Einsatz von Volumencoils kostenneutral durchgeführt werden können, trotz höherer Preise für die einzelne Coil.

Zu der PC400 liegen bisher nur wenige Untersuchungen, Case Reports und Posterpräsentationen zum Teil mit kleinen Untersuchungszahlen und häufig fehlenden follow-up Daten vor.

## 2. Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es die Bedeutung von Volumencoils, hier PC400 System der Firma Penumbra (PC400, Penumbra, Inc., Alameda CA, USA) zu untersuchen, wobei neben diversen Basiskriterien insbesondere der technische Erfolg (u.a. die Packungsdichte) unter Berücksichtigung unterschiedlicher Faktoren z.B. Aneurysmagröße und -Konfiguration sowie -lokalisierung beurteilt werden soll.

Die Grundlage bilden intrakraniell behandelte Aneurysmen eines „single centers“ (Neuro Kopf Zentrum des Klinikums rechts der Isar) innerhalb des untersuchten Zeitraums von 2006 bis 5/2015.

Sofern verfügbar soll im Abgleich von Follow-up Daten (Rezidiv- und Coilkompaktierungsrate) herausgearbeitet werden, ob und inwiefern das PC400 System auf längere Sicht bessere Ergebnisse als konventionelle Coiltypen liefert.

Es gilt als Letztes mögliche Chancen, die das PC400 System bietet, aufzuzeigen und potentielle Schwachstellen im klinischen Gebrauch zu erkennen, um die Frage zu beantworten, in wie weit und in welchen Fällen der Gebrauch solcher Coiltypen von Vorteil sein könnte.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv und endovaskuläre Behandlung

Um einen allgemeinen Überblick der Therapie intrakranieller Aneurysmen am NeuroKopfZentrum (NKZ) zu gewinnen, wurden zuerst alle zwischen April 2006 und Mai 2015 primär gecoilten intrakraniellen sakkulären Aneurysmen betrachtet. Miteinbezogen wurden Patientenalter und -geschlecht, die Aneurysmalokalisation, Einteilung SAB (ja/nein), Interventionszeit, Technik und Komplikationen.

Auch konnten für den gleichen Zeitraum einige Basiskriterien wie Patientenalter, Geschlecht und Aneurysmalokalisation aus einer Datenbank der Neurochirurgie ausgelesen werden.

Für die weitere Untersuchung (in Bezug auf das PC400 System) wurden dann 260 zwischen Januar 2010 und Mai 2015 interventionell behandelte Aneurysmen von 233 Patienten selektiert. Grund für den Ausschluss jener Aneurysmen vor 2010 war, dass erst ab Mitte 2011 Volumencoils in unserem Zentrum verwendet wurden. So sollte die Vergleichbarkeit der Gruppen verbessert werden. Ein weiterer Grund für den Ausschluss jener Aneurysmen von vor 2010 war, dass bei diesen Fällen eine erhebliche Anzahl an Angiographien nicht kalibriert waren, sodass in diesen Fällen keine Volumenwerte und Packungsdichten erhoben werden konnten. Eingeschlossen wurden sowohl rupturierte als auch nicht rupturierte sakkuläre Aneurysmen. Fusiforme Aneurysmen und solche, die bereits extern vorbehandelt wurden oder neurochirurgisch versorgt waren, wurden nicht betrachtet. Auch jene Fälle mit fehlenden Informationen über Typ und Anzahl der verwendeten Coils oder Aneurysmacharakteristika bei nicht kalibrierter Angiografie wurden ausgeschlossen.

27 der 260 Aneurysmen wurden mit Volumencoils (Coil 400 der Firma Penumbra (PC400)) behandelt. Teilweise erfolgte die Behandlung auch mit einer Kombination aus Volumencoils und konventionellen Coils. Letztgenannte wurden vorwiegend zum „Finishing“ der Intervention verwendet. Die Kontrollgruppe bestand aus 233 Aneurysmen die ausschließlich mit konventionellen Coils therapiert wurden (Orbit Galaxy, Trufill: Codman & Shurtleff, Inc., Ranyham MA, USA; HyperSoft 3D, HydroCoil, Cosmos, Complex, Compass: Microvention, Inc.; Tustin CA, USA; Axiom: Convidien, Irvine CA, USA; Target, GDC: Stryker, Fremont CA, USA). Bei den konventionellen Coils betrug der Durchmesser der Primärwindung 0.0095 - 0,015 Inch.

Welcher Typ von Coil bzw. ob zusätzliche Devices verwendet wurden, war maßgeblich von der jeweiligen Aneurysmamorphologie, und der Lokalisation des Aneurysmas abhängig. Ziel war es, eine möglichst hohe Packungsdichte zu erzielen. Interventionen fanden unter Allgemeinanästhesie mit systemischer Heparin-Gabe statt.

Im „vaskulären Board“ wurde im interdisziplinären Konsens von Neuroradiologen und Neurochirurgen die Entscheidung für einen endovaskulären Therapieansatz gefällt.

### 3.2 Tabelle

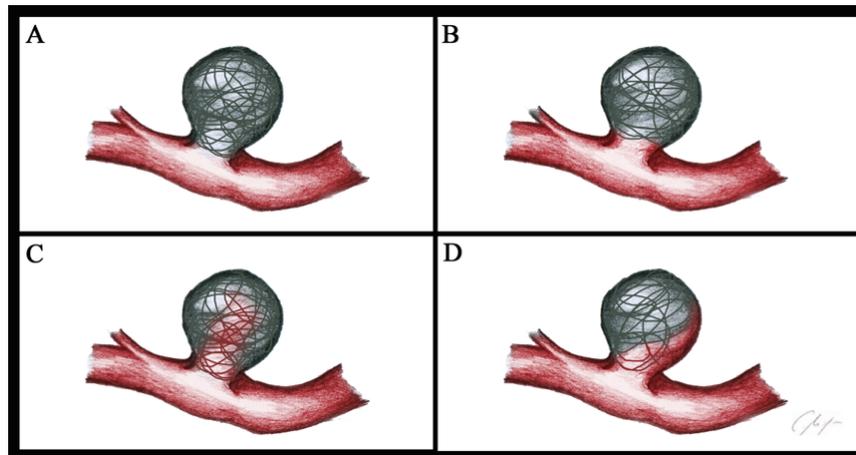
Mittelpunkt dieser Untersuchung war eine bis auf 2006 zurückgehende Datenbank, die alle Aneurysmen beinhaltet, die am Neuro-Kopf-Zentrum (NKZ) am Klinikum rechts der Isar (MRI) bis Mai 2015 interventionell behandelt wurden. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 610 Aneurysmen in der Abteilung für interventionelle Neuroradiologie versorgt. Alle Aneurysmen wurden retrospektiv in dieser Arbeit ausgewertet.

Zunächst wurde jedes behandelte Aneurysma mit folgenden Parametern charakterisiert: Sofern verfügbar das Aneurysmavolumen (hier nur alle Aneurysmen ab Mitte 2010, bei vorher häufig nicht kalibrierten images), der maximale Durchmesser, die Halsweite und die Dome-Neck-Ratio (DNR). Letztere wurde definiert als Quotient aus Dom- und Halsweite. Die folgenden Lokalisationen der Aneurysmen wurde erfasst (Arteria carotis interna (ICA) (*pars petrosa (ICAp)*), *cavernosa (ICAc)*), *ophthalmica (ICAo)*), *choroideus (ICA chor)*), *Bifurkation (ICAbif)*), Arteria cerebri media (MCA) (Bifurkation, M1, M2), Arteria communicans anterior (ACOM), Arteria cerebri anterior (A1, A2), Arteria vertebralis (VA), Arteria inferior posterior cerebelli (PICA), Arteria basilaris (Stamm BAtr, Spitze/Bifurkation BAtip), Arteria inferior anterior cerebelli (AICA), Arteria superior cerebelli (SUCA), Arteria communicans posterior (PCOM), Arteria cerebri posterior (P1, P2)). Ebenfalls wurde dokumentiert, ob es sich um ein rupturiertes oder nicht-rupturiertes Aneurysma handelte. Das Aneurysmavolumen wurde zweifach mit Hilfe der Software „AngioSuite“ (s.u.) bestimmt und anschließend wurde aus beiden Messungen der Mittelwert ermittelt. Diese Doppelbestimmung wurde gewählt um den Einfluss der individuellen Messungenauigkeit insbesondere bei der Volumenbestimmung komplex geformter Aneurysmen, möglichst gering zu halten.

Zusätzlich erfasst wurden periprozedurale Daten wie der Name des Interventionalisten, die Interventionsdauer, Komplikationen wie thrombembolische Ereignisse, Vasospasmen oder Rupturen/Blutungen. Des Weiteren wurden die verwendeten Coils, die erzielte Packungsdichte und die aneurysmatische Okklusionsrate nach der Modified Raymond-Roy classification (MRRC) [109] notiert. Letztgenannter Parameter wurde von zwei unabhängigen Readern

geschätzt.

Bei der MRRC (**Abb. 11**) handelt es sich um eine im Jahr 2014 erweiterte Klassifikation der Raymond-Roy Okklusion Classification (PROC). Während RROC I (complete occlusion) und RROC II (neck remnant) in die MRRC übernommen wurden, wurde die RROC III (residual aneurysm opacification) in der MRRC zu IIIa (opacification within the coil interstices of a residual aneurysm) und IIIb (opacification outside the coil interstices, along the residual aneurysm wall) diversifiziert [109, 110].

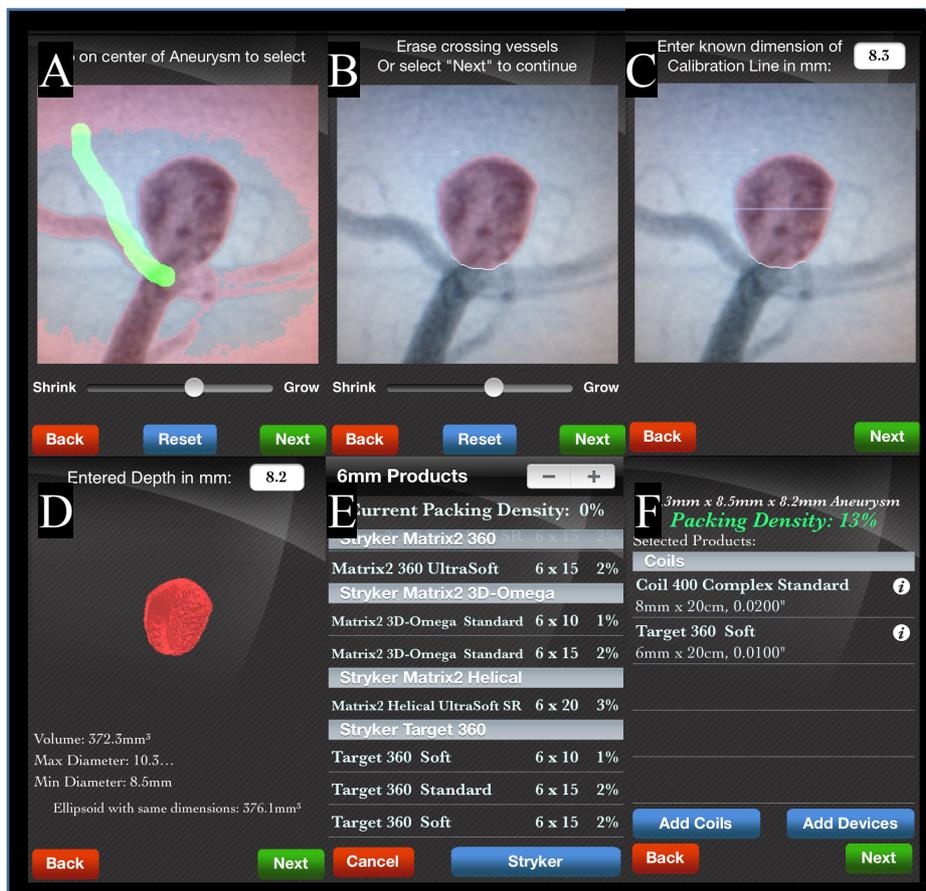


**Abb. 11:** Modified Raymond-Roy Classification; **A:** komplette Okklusion (MRRC I); **B:** Halsrest (MRRC II); **C:** Aneurysmaresiduum mit Kontrastierung zwischen den Coilschlingen (MRRC IIIa); **D:** Aneurysmaresiduum mit Kontrastierung entlang der Aneurysmawand (zwischen Coilpaket und Aneurysmawand) [110];

Hintergrund war, dass RROC III eine relativ heterogene Gruppe repräsentiert. In Untersuchungen hierzu hatte sich gezeigt, dass es bei Kontrastmittelfüllung zwischen den Coilschlingen (MRRC IIIa), aufgrund der thrombogenen Eigenschaft des Materials, häufiger im Verlauf zu einer kompletten Okklusion kommt. Eine Kontrastmittelfüllung zwischen Coilschlingen und Aneurysmawand (MRRC IIIb) ist dagegen mit einer höheren Rezidivrate assoziiert und damit auch mit einer höheren Rate an notwendigen Recoilings. Zusätzlich kommt es in dieser Gruppe eher zu Coilkompaktierung und „regrowth“ (Aneurysmawachstum), was wiederum das Risiko für Rupturen erhöht. MRRC IIIa scheint folglich eine bessere Prognose zu haben als MRRC IIIb, sodass eine Unterscheidung der beiden sinnvoll ist [109].

Als Interventionsdauer wurde der Zeitpunkt zwischen dem ersten und letzten angiografischen Bild festgelegt.

Der Behandlungserfolg wurde nach unterschiedlichen Kriterien quantifiziert und qualifiziert. Direkt nach der Intervention wurde die Packungsdichte des Coilpakets mit Hilfe der Software „AngioSuite“ (Cascade endovascular, freeware, Copyright © 2010 Angiosuite, LLC; www.angiosuite.com) errechnet. Die Software ermöglicht eine Volumenbestimmung des Aneurysmas auch ohne dreidimensionale Datensätze. Das mit Hilfe der senkrecht zueinanderstehenden biplanaren Datensätze berechnete Volumen dient dem Programm dann als Divisor; das Eigenvolumen der Coils als Dividend. Das Programm verfügt hierfür über Templates nahezu aller Coils auf dem Markt. Die prozentuale Packungsdichte (PD) kann so als Quotient aus der Summe dem Coilvolumina und des Aneurysmavolumens berechnet werden (Abb. 12).



**Abb. 12:** Konzept des Programms AngioSuite;

**A-C:** Das Aneurysma wird eingezeichnet und ein vom Programm abgefragte Abmessung zur Kalibrierung eingetragen

**D:** Eintragen der Tiefe des Aneurysmas mit Hilfe der zweiten, senkrecht dazu stehenden Ebene (8,2mm). Hiermit ermittelt das Programm das Aneurysmavolumen (372,3mm<sup>3</sup>).

**E, F:** Durch Auswählen der bei Intervention verwendeten Coils berechnet das Programm die Packungsdichte (13%).

Die Coilkompaktierung (ja/nein) wurde, sofern follow-up Daten vorlagen, im Verlauf erfasst, definiert als ein im Vergleich zur post interventionellen Angiografie geschrumpftes Coilpaket oder die vermehrte Füllung von Kontrastmittel zwischen den Coilschlingen im Vergleich zur postinterventionellen Abschlusskontrolle. Die Coilkompaktierung wurde nicht quantifiziert und lediglich qualitativ erfasst.

### 3.3 Analyse und Outcome Definitionen

Die prä- und postinterventionelle Charakterisierung der Aneurysmen wurde von zwei unabhängigen und für die Einschätzung des jeweils anderen geblindeten Readers durchgeführt. Die Aneurysmen wurden anhand ihres Volumens in Kategorien eingeteilt.

Die Kategorieeinteilung „max. Diameter“ orientiert sich an den Ergebnissen des ISUIA-Trials [111]: klein: <7 mm (maximaler Durchmesser (mD)), mittel: 7-12 mm (mD), groß: >12-25 mm (mD). Die „Packungsdichte“ wurde als packing density range (0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, >40%) (PD-Gruppe) kategorisiert. Des Weiteren erfolgte eine Kategorisierung gemäß der MRRC unmittelbar postinterventionell und im Follow-up nach circa 6 Monaten; das Vorhandensein einer Coilkompaktierung wurde ebenfalls nach ca. einem halben Jahr bestimmt. Als Aneurysmarezidiv wurde eine, im Vergleich zum postinterventionellen Befund erkennbare Verschlechterung des MRRC von I oder II auf IIIa oder IIIb definiert.

Ein allgemeines Therapieversagen wurde definiert entweder als MRRC IIIb oder IIIa im Follow-up, oder als MRRC IIIb unmittelbar postinterventionell.

Zuletzt wurden Aneurysmen, die Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome bzw. ein Aneurysmarezidiv oder schwierige prozedurale Bedingungen aufwiesen, gesondert betrachtet und in eine „high risk“ Gruppe eingeteilt. Diese Aneurysmen zeigten eine Halsweite >4 mm, einen maximalen Durchmesser von >10 mm und/oder ein mittleres Volumen von >600 mm<sup>3</sup>.

### 3.4 statistische Analyse

Das Datenmanagement und die gesamte statistische Analyse wurden mit SPSS Statistics (Version 23.0; IBM corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Die statistische Analyse wurde sowohl an allen 260 Aneurysmen (Subgruppe 1; S1), als auch gesondert an allen Aneurysmen mit Größen ab 7 mm (Subgruppe 2; S2) durchgeführt. Hintergrund war zum einen, dass in kleineren Aneurysmen grundsätzlich höhere Packungsdichten erzielt werden können. Zum anderen wurden in unserer Kohorte kleine Aneurysmen unter 7 mm selten mit der PC400 behandelt. Durch die zweite statistische Analyse mit ausgeschlossenen Aneurysmen kleiner 7 mm sollte so eine verbesserte Vergleichbarkeit der Experimental- und Kontrollgruppe erreicht werden.

Alle kontinuierlichen Variablen mit Normalverteilung wurden mittels Welch's t-test für unabhängige Variablen, nicht normalverteilte Variablen mittels Mann-Whitney U test, verglichen. Zum Vergleich diskreter Variablen und Häufigkeitsaufzählungen wurde der exakte Fisher-Test (exakter Chi-Quadrat-Test) verwendet. Alle aufgelisteten p-Werte wurden zweiseitig bestimmt. Sofern nicht anders angegeben, wurden normal verteilte Variablen als Mittelwert mit +/- Standardabweichung angegeben; andere Daten wurden als Median mit Interquartilbereich dargestellt. Um passende Cut-off-Werte zu ermitteln, wurde eine ROC (Receiver Operating Characteristic)-Kurvenanalyse durchgeführt und der Youden index festgestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten und Aneurysma Charakteristika

Um einen allgemeinen Überblick zu gewinnen, wurden alle zwischen April 2006 und Mai 2015 neurochirurgisch (NCH) oder interventionell (INT) behandelten Aneurysmen am Neuro-Kopf-Zentrum aus unserer Datenbank extrahiert (**Abb. 13**).

	Clipping (NCH)	Intervention (INT)	
Zeitraum	(473 Wochen) 24.04.2006-18.05.2015	(472 Wochen)19.04.2006-07.05.2015	
Patienten	n=398	n=549	
Geschlecht, weiblich	68,6% (273)	69,4% (381)	
Alter Jahre	55,19 +/- 13,02	56,17 +/- 14,51	
Aneurysmen	<b>n=523</b>	<b>n=610</b>	
Rupturiert			
- Ja	40,5% (212)	63,9% (390)	p<0,001*
- Nein	52,6% (275)	32,8% (200)	p<0,001*
- unklar	6,9% (36)	3,3% (20)	p=0,005*
Lokalisation			
- Arteria cerebri anterior	22,0% (115)	38,9% (237)	p<0,001*
- Arteria carotis interna, Arteria communicans posterior	21,6% (113)	33,0% (202)	p<0,001*
- Arteria cerebri media			
- Hinteres SG	52,0% (272) 4,4% (23)	10,0% (61) 18,0% (110)	p<0,001* p<0,001*
Jahre			
- 2006	4,2% (26)	8,3% (45)	
- 2007	6,6% (39)	9,3% (58)	
- 2008	10,6% (58)	16,3% (102)	
- 2009	10,8% (66)	15,3% (93)	
- 2010	11,4% (65)	8,5% (53)	
- 2011	14,8% (70)	9,1% (55)	
- 2012	12,4% (62)	14,1% (83)	
- 2013	11,1% (49)	9,1% (54)	
- 2014	14,3% (67)	7,8% (51)	
- 2015	3,7% (21)	2,2% (16)	

**Abb. 13:** Vergleich primär am Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums rechts der Isar via Clipping oder Coiling behandelter sakkulärer intrakranieller Aneurysmen im Zeitraum von 9 Jahren. Insgesamt wurden 1133 Aneurysmen initial gecooilt oder geclippt; normal verteilte Variablen dargestellt als Mittelwert +/- Standardabweichung;

In summa waren es 1133 intrakranielle Aneurysmen bei 948 Patienten, wobei 53,84% (610/1133) der Aneurysmen interventionell therapiert wurden. In Bezug auf Patientenalter und -geschlecht zeigten sich zwischen den zwei Therapieregimen keine Unterschiede. Auffällig ist, dass ein deutlich größerer Anteil der initial rupturierten Aneurysmen interventionell behandelt wurde. Auch die Lokalisation des Aneurysmas hatte einen Einfluss auf die Therapieform. Aneurysmen der Arteria cerebri anterior (38,9% vs. 22,0%), der Arteria carotis interna (mit Arteria communicans posterior) (33,0% vs. 21,6%) sowie des hinteren Stromgebiets (18,0%

vs. 4,4%) wurden häufiger interventionell behandelt, während Aneurysmen der Arteria cerebri media überzufällig häufig neurochirurgisch versorgt wurden.

Je nach maximal gemessenem Aneurysmadurchmesser wurde eingeteilt in kleine (<7mm), mittelgroße (7-12mm) und große Aneurysmen (>12mm). Die größte Fraktion stellten mit 56,4% (344) kleine Aneurysmen dar. In 33,3% (203) der Fälle handelte es sich um mittelgroße und in 10,3% der Fälle (63) um große Aneurysmen.

In 64,3% der Fälle (392) wurde durch Coiling allein therapiert, in den restlichen Fällen wurde ein Vorgehen mit zusätzlichen Devices oder Techniken gewählt, wobei das Ballonremodelling mit 12,6% (77) und Stent-assistiertes Coiling mit 11,0% (67) häufig durchgeführt wurde.

In 8,2% (50/610) der Fälle wurde beim ersten Interventionsversuch keine Coil im Aneurysma eingebracht. 16 dieser 50 Aneurysmen konnten in einer zweiten Sitzung erfolgreich interventionell behandelt werden, 24 Aneurysmen wurden im Verlauf mittels Clipping versorgt. Bei weiteren 10 Fällen gab es keinen erneuten Therapieversuch.

Bei 118 Interventionen (19,34%) traten Komplikationen auf wobei auch sehr geringfügige, leicht therapierbare Ereignisse mitberücksichtigt wurden.

Komplikationen reichten von sehr gering ausgeprägten Vasospasmen bis zu symptomatischen thrombembolischen Ereignissen. Am häufigsten kam es zur Thrombusbildung, gefolgt von Vasospasmen und Coilmalpositionierungen. In einem Fall kam es zu einer schwerwiegenden Kontrastmittelreaktion (**Abb. 14**).

Patienten	n=549	
Geschlecht, weiblich	69,4% (381)	
Alter, Jahre	56,17 +/- 14,51	
Aneurysmen	<b>n= 610</b>	
Rupturiert		
- ja	63,93% (390)	
- nein	32,79% (200)	
- unklar	3,28% (20)	
Lokalisation		
- Arteria carotis interna	18,2% (111)	
- Arteria communicans posterior	14,9% (91)	
- Arteria cerebri media	10,0% (61)	
- Arteria communicans anterior	33,6% (205)	
- Arteria cerebri anterior	5,2% (32)	
- Arteria basilaris	12,6% (77)	
- Arteria vertebralis, PICA	3,6% (22)	
- Arteria cerebri posterior	1,8% (11)	
Aneurysmagröße		
- Klein (<7mm)	56,4% (344)	
- Mittel (7-12mm)	33,3% (203)	
- Groß (>12mm)	10,3% (63)	
Technik		
- Coiling allein	64,3% (392)	
- Stent-assistiert	11,0% (67)	
- Ballonremodelling	12,6% (77)	
- Stent+Ballon	0,5% (3)	
- Anderes Device mit oder ohne Coils	2,3% (14)	
- PAO	1,1% (7)	
- Keine Coils bei 1. Datum; 2. Behandlung:	8,2% (50)	
- Keine Coils/keine 2. Intervention	1,6% (10)	20% (10/50)
- Coiling allein	0,5% (3)	6% (3/50)
- Stent-assistiert	1,8% (11)	22% (11/50)
- Ballonremodelling	0,2% (1)	2% (1/50)
- FD	0,2% (1)	2% (1/50)
- Clipping	3,9% (24)	48% (24/50)
Komplikationen		
- Insgesamt	In 118 Fällen (19,34%)	
- Ruptur/Dissektion	32	
- Coilmalposition	29	
- Vasospasmen	31	
- Thrombus	39	
- Stammerienverschluss	2	
- Embolisches Ereignis	20	
- Toxische Kontrastmittelreaktion	1	

Abb. 14: Übersicht über alle initial interventionell versorgten sakkulären intrakraniellen Aneurysmen am NKZ zwischen April 2006 und Mai 2015; normal verteilte Variablen dargestellt als Mittelwert +/- Standardabweichung;

Als nächstes wurden die für unsere Fragestellung ausgewählten 260 Aneurysmen, unabhängig davon, ob sie mit Volumencoils behandelt wurden (Experimentalgruppe: Volumencoils, VC) oder ausschließlich mit konventionellen Coils (Kontrollgruppe: konventionelle Coils, KC) betrachtet (**Abb. 15**).

#### Basiskriterien von KC und VC gemeinsam

Alter (Jahre)	55,81 (+/- 13,85)
Geschlecht, weiblich	70,4% (163)
Rupturiert	65,8% (171)
Lokalisation	
- ICA	14,6% (38)
- MCA	7,7% (20)
- ACOM	37,7% (98)
- A1/A2	5,8% (15)
- VA/PICA	2,3% (6)
- BA/AICA/SUCA	10,8% (28)
- PCOM	19,6% (51)
- P1/P2	1,5% (4)
Aneurysmagröße	
- Klein (<7mm)	55,8% (145)
- Mittel (7-12mm)	35,4% (92)
- Groß (>12mm)	8,8% (23)
Volumen (mm <sup>3</sup> )	58,48 (18,15-162,83)
Halsweite (mm)	3,0 (2,0-3,6)
Dome-Neck-Ratio	1,6 (1,3-2,2)
'high-risk' Aneurysma	18,85% (49)

**Abb. 15:** Übersicht aller initial interventionell versorgter sakkulärer Aneurysmen zwischen Mitte 2010 und 2015 unabhängig von Kontroll- oder Experimentalgruppe;

Mit 70,4% (183) handelte es sich in der Mehrzahl um weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 55,8 Jahre (+/- 13,9). Bei circa zwei Drittel der Fälle waren die Aneurysmen rupturiert (65,8% (171)). Die Arteria communicans anterior stellte mit 37,7% (98) die am häufigsten auftretende Aneurysmalokalisation dar, gefolgt von Aneurysmen der Arteria communicans posterior mit 19,6% (51) und Arteria carotis interna mit 14,6% (38). Selten vertreten waren Aneurysmen der Arteria cerebri posterior mit 1,5% (4). Lokalisiert im hinteren Kreislauf waren insgesamt 34,2% (89). Der maximale Durchmesser variierte zwischen 1,5 und 25,0 mm (Median: 6,3mm, Interquartilbereich: 4,5-8,6mm).

Der Durchmesser der Aneurysmen lag bei 55,8% (n = 145) in der Gruppe <7mm, in 35,4% (n = 92) in der Gruppe mit 7-12mm Durchmesser und bei 8,8% (n= 23) in der Gruppe großer Aneurysmen mit über 12mm maximalem Durchmesser. Der Median des Aneurysmavolumens lag bei 58,48 mm<sup>3</sup>, der Median der Halsweite betrug 3 mm (Interquartilbereich: 2,0-3,6) und der Dome-Neck-Ratio 1,6 (Interquartilbereich 1,3-2,2). Als Hochrisiko-Aneurysmen wurden

18,85% (n= 49) Aneurysmen eingestuft.

Anschließend wurde die Kontrollgruppe (konventionelle Coils; KC) mit der Experimentalgruppe (Volumencoils; VC) in Bezug auf die Basiskriterien miteinander verglichen (**Abb. 16**).

#### Patienten- und Aneurysma Basismerkmale in den Vergleichsgruppen

	S1			S2		
	KC (n= 223)	VC (n=37)	P-wert	KC ≥7mm (n=84)	VC ≥7mm (n = 31)	p-wert
Alter (Jahre)	55.29 +/- 13.84	58.95 +/- 13.71	0.140	57.2 (+/- 13.2)	58.4 (+/- 14.1)	0.674
Geschlecht, weiblich	69.5% (155)	75.7% (28)	0.561	66.7% (56)	77.4% (24)	0.362
Rupturiert	66.4% (148)	62.2% (23)	0.709	67.9% (57)	58.1% (18)	0.380
Lokation						
- ICA	13.5% (30)	21.6% (8)	0.210	11.9% (10)	25.8% (8)	0.085
- MCA	7.6% (17)	8.1% (3)	1.000	6.0% (5)	9.7% (3)	0.443
- ACOM	40.8% (91)	18.9% (7)	0.011*	38.1% (32)	16.1 (5)	0.026*
- A1/A2	6.7% (15)	0% (0)	0.139	3.6% (3)	0% (0)	0.562
- VA/PICA	2.2% (5)	2.7% (1)	1.000	2.4% (2)	0% (0)	1.000
- BA/AICA/SUCA	9.9% (22)	16.2% (6)	0.254	15.5% (13)	16.1 (5)	1.000
- PCOM	17.5% (39)	32.4% (12)	0.044*	21.4% (18)	32.3% (10)	0.233
- P1/P2	1.8% (4)	0% (0)	1.000	1.2% (1)	0% (0)	1.000
Aneurysmagröße						
- Klein (<7mm)	62.3% (139)	16.2% (6)	<0.001**	-	-	
- Mittel (7-12mm)	31.4% (70)	59.5% (22)	0.001**	83.3% (70)	71.0% (22)	0.188
- Groß (>12mm)	6.3% (14)	24.3% (9)	0.002**	16.7% (14)	29.0% (9)	0.188
Aneurysmavolumen (mm <sup>3</sup> )	47.1 (16.0-116.7)	218.9 (114.5-462.8)	<0.001**	154.3 (89.8-241.6)	246.7 (182.2-508.3)	0.001**
Max. Aneurysma Durchmesser (mm)	6.0 (4.0-8.0)	9.0 (7.9-12.1)	<0.001**	8.8 (7.9-10.0)	10.0 (8.0-12.8)	0.023*
Halsweite (mm)	2.5 (2.0-3.5)	3.0 (2.7-4.0)	0.005**	3.2 (3.0-4.0)	3.0 (3.0-4.0)	0.286
Dome-Neck-Ratio	1.6 (1.3-2.1)	2.0 (1.6-3.1)	0.001**	1.9 (1.6-2.5)	2.3 (1.6-3.1)	0.094
'high-risk' Aneurysma	15.2% (34)	40.5% (15)	0.001**	32.1% (27)	45.2% (14)	0.272

**Abb. 16:** Patienten- und Aneurysma Basismerkmale in den Vergleichsgruppen; \*p<0.05, \*\*p<0.01; normal verteilte Variablen dargestellt als Mittelwert +/- Standardabweichung, nicht normalverteilte Variablen als Median mit Interquartilbereich; KC, konventionelle Coils; VC, Volumencoils; ICA, Arteria carotis interna; MCA, Arteria cerebri media; ACOM, Arteria communicans anterior; A1/A2, Segment 1/2 der Arteria cerebri anterior; VA, Arteria vertebralis; PICA, Arteria posterior inferior cerebelli; BA, Arteria basilaris; AICA, Arteria anterior inferior cerebelli; SUCA, Arteria superior cerebelli; PCOM, Arteria communicans posterior; P1/P2, Segment 1/2 der Arteria cerebri posterior;

Patientenalter, Geschlecht und Anteil der rupturierten Aneurysmen unterschieden sich nicht. Hinsichtlich der Aneurysmalokalisation ergab sich ein signifikant häufigeres Auftreten von ACOM Aneurysmen in KC (40,8% (91) vs. 18,9% (7);  $p=0,011^*$ ) sowie eine signifikant seltenere Lokalisation an der Arteria communicans posterior (PCOM) in KC (17,5% (39) vs. 32,4% (12);  $p=0,044$ ). Volumencoils (Experimentalgruppe) wurden häufiger in großen Aneurysmen verwendet (Median des Aneurysmavolumens  $218,9 \text{ mm}^3$  versus  $47,1 \text{ mm}^3$  ( $p < 0,001$ )), in Aneurysmen mit einer größeren Dome-Neck-Ratio (2,0 vs. 1,6,  $p=0,001$ ) und in breitbasigeren Aneurysmen (3,0 mm vs. 2,5 mm Halsweite,  $p=0,005$ ). Ebenso war der Anteil an Hochrisiko-Aneurysmen in VC signifikant höher (40,5% vs. 15,2%,  $p=0,001$ ).

## 4.2 Prozedur

Die Interventionsdauer aller Aneurysmabehandlungen betrug im Median 119,50 min (84,0-194,0). Im Vergleich von KC und VC fiel in beiden Subgruppen (S1 und S2) eine signifikant höhere Interventionsdauer in VC auf (118,0 min vs. 173,0 min,  $p=0,032$ ;  $\geq 7$  mm: 112,0 min vs. 179,0 min,  $p=0,032$ ).

Interventionsdauer (Minuten)	119,50 (84,0-194,0)
Technik	
- Reines Coiling	66,9% (174)
- Stent-assistiert	13,8% (36)
- Remodelling-Technik	18,1% (47)
Packungsdichte (%)	35,0 (24,25-44,0)
PD Gruppen	
- 0-10%	2,3% (6)
- 10-20%	10,0% (26)
- 20-30%	22,7% (59)
- 30-40%	30,8% (80)
- >40%	34,2% (89)
MRRC post int.	
- I	52,3% (136)
- II	16,5% (43)
- IIIa	18,8% (49)
- IIIb	12,3% (32)
Interventionsbedingte Komplikationen	
- Gesamt	17,3% (45)
- Ruptur	2,7% (7)
- Coil Malposition	2,3% (6)
- Vasospasmus	3,5% (9)
- Thrombus	7,3% (19)
- Stammarterienverschluss	0,4% (1)
- Embolisches Ereignis	1,2% (3)

**Abb. 17:** Informationen zur Prozedur unabhängig von den Vergleichsgruppen; Darstellung nicht normal verteilter Variablen als Median (mit Interquartil-Bereich); MRRC, modified Raymond-Roy occlusion classification.

Für mittlere und große Aneurysmen wurden in VC weniger Coils pro Kubikmillimeter im Vergleich zu KC benötigt (0,021 vs. 0,038,  $p<0,001$ ). In den bereits erwähnten 29,7% (11/37) der Fälle in VC wurden neben den Volumencoils zusätzlich konventionelle Coils verwendet. Allerdings war ihr Anteil am insgesamt eingebrachten Coilvolumen gering (11,5+/- 8,4%), sie und wurden lediglich fürs „Halsfinishing“ verwendet, sodass diese Fälle trotzdem in die VC Gruppe fielen. In Bezug auf den Gebrauch zusätzlicher Devices, also Stent-assistiertes Coiling oder Remodelling, zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen ( $p>0,5$ ). Insgesamt kamen in 31,9% der Fälle ( $n = 83$ ) zusätzliche Devices zum Einsatz.

Insgesamt zeigte sich eine signifikant höhere mittlere Packungsdichte (PD) nach Gebrauch von PC400 (43,2% in VC vs. 34,4% KC,  $p < 0,001$ ). Noch deutlicher war der Unterschied in S2 (nur Aneurysmen  $\geq 7$  mm); 42,2% PD in VC vs. 27,8% PD in KC ( $p < 0,001$ ).

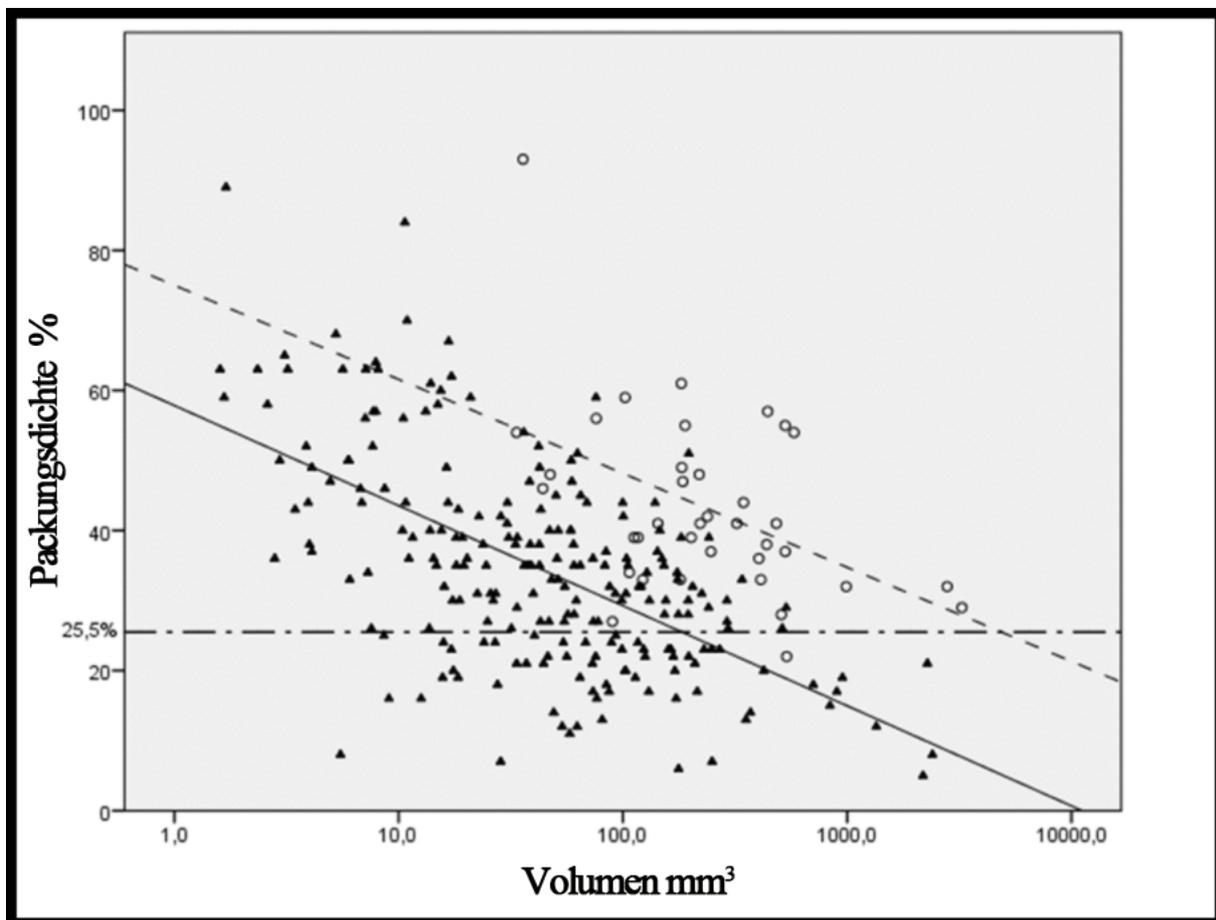
	KC (n=223)	VC (n=37)	P-wert	KC $\geq 7$ mm (n=84)	VC $\geq 7$ mm (n = 31)	P-wert
Interventionsdauer (Minuten)	118.0 (17-464)	173.0 (52-366)	0.032*	112.0 (41-350)	179.0 (52-366)	0.032*
Interventionsdauer ohne „mixed“ (Minuten)	118.0 (17-464)	123.5 (52-366)	0.454	112.0 (41-350)	161.5 (52-366)	0.238
Coil Typ		PC400 „only“: 70.3% (26) PC400 „mixed“: 29.7% (11)			PC400 „only“: 71.0% (22) PC400 „mixed“: 29.0% (9)	
Technik						
Reines Coiling	66.4% (148)	70.3% (26)	0.709	66.7% (56)	71.0% (22)	0.823
Stent-assistiert	13.9% (31)	13.5% (5)	1.000	19.0% (16)	12.9% (4)	0.583
Remodelling-Technik	18.8% (42)	13.5% (5)	0.644	14.3% (12)	16.1% (5)	0.774
Packungsdichte (%)	34,4 +/- 14,9	43,2 +/- 12,9	<0.001**	27,8 +/- 10,7	42,2 +/- 10,0	<0.001**
PD Gruppen						
0-10%	2.7% (6)	0 (0%)	0.599	4.8% (4)	0% (0)	0.573
10-20%	11.7% (26)	0 (0%)	0.033*	16.7% (14)	0% (0)	0.011*
20-30%	24.7% (55)	10.8% (4)	0.088	34.5% (29)	9.7% (3)	0.009**
30-40%	30.0% (67)	35.1% (13)	0.566	31.0% (26)	35.5% (11)	0.658
>40	30.9% (69)	54.1% (20)	0.008*	13.1% (11)	54.8% (17)	<0.001**
MRRC nach Intervention						
I	52.0% (116)	54.1% (20)	0.860	38.1% (32)	54.8% (17)	0.138
II	16.6% (37)	16.2% (6)	1.000	21.4% (18)	9.7% (3)	0.182
IIIa	19.3% (43)	21.6% (8)	0.823	22.6% (19)	25.8% (8)	0.805
IIIb	12.1% (27)	8.1% (3)	0.590	17.9% (15)	9.7% (3)	0.391
Interventionsbedingte Komplikationen						
gesamt	18.4% (41)	10.8% (4)	0.350	19.0% (16)	12.9% (4)	0.583
Ruptur	2.7% (6)	2.7% (1)	1.000	0% (0)	3.2% (1)	0.270
Coil Malposition	2.7% (6)	0% (0)	1.000	6.0% (5)	3.2% (1)	1.000
Vasospasmus	4.0% (9)	0% (0)	0.367	1.2% (1)	0% (0)	1.000
Thrombus	7.6% (17)	5.4% (2)	1.000	8.3% (7)	6.5% (2)	1.000
Stammarterienverschluss	0.4% (1)	0% (0)	1.000	0% (0)	0% (0)	-
embolisches Ereignis	1.3% (3)	0% (0)	1.000	3.6% (3)	0% (0)	0.562

**Abb. 18:** Informationen zur Prozedur in den Vergleichsgruppen \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ; Darstellung normal verteilter Variablen als Mittelwert +/- Standardabweichung; Darstellung nicht normalverteilter Variablen als Median (mit Interquartil-Bereich) KC, konventionelle Coils (Kontrollgruppe); VC, Volumencoils; PC400, Penumbra Coil 400; MRRC, modified Raymond-Roy occlusion classification;

Große Aneurysmen zeigten postinterventionell eine geringere Packungsdichte, unabhängig von der Art der verwendeten Coils. Korreliert man das Aneurysmavolumen mit der bei Intervention erreichten Packungsdichte regressiv, so stellt sich dieser Zusammenhang anschaulich dar. In der Grafik zeigt VC eine höhere Baseline bei parallelem Verlauf zu KC (**Abb. 19**).

Bezüglich des MRRC fand sich lediglich ein Trend zugunsten VC. Speziell in S2 konnte häufiger ein MRRC I (54,8% in VC vs. 38,1% in KC,  $p=0,138$ ) erreicht werden und seltener MRRC IIIb (9,7% in VC vs. 17,9% in KC;  $p=0,391$ ).

Bezüglich der Komplikationsrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen VC und KC (S1: VC:10,8% vs. KC:18,4%,  $p=0,350$ ; S2: VC:12,9% vs. KC: 19,0%,  $p=0,583$ ).



**Abb. 19:** Erzielte Packungsdichte in Bezug zum Aneurysmavolumen unter Verwendung konventioneller Coils oder Volumencoils

▲, lineare Regressionsanalyse konventioneller Coils (KC) (—); ○, lineare Regressionsanalyse der PC400 Coils (VC) (---); x-Achse, logarithmische Darstellung des Aneurysmavolumens in mm<sup>3</sup>, y-Achse Packungsdichte in %; Referenzlinie auf der y-Achse (---), 25,5%, errechneter cut-off Wert mittels ROC-Kurvenanalyse;

### 4.3 Follow-up Analyse

Insgesamt lagen in 57,7% (150) der Fälle Follow-up Daten vor. Die mittlere Dauer zwischen Intervention und erster Follow-up Untersuchung betrug 5,9 Monate (Range 4,4-7,1) und entspricht dem am NKZ empfohlenen ersten Follow-up Intervall von einem halben Jahr. Bei Betrachtung beider Subgruppen (S1/S2) zeigte sich ein häufigeres Auftreten von MRRC I in VC, wobei dieser Trend in S2 deutlicher sichtbar war, jedoch in beiden Subgruppen kein signifikantes Niveau erreichte (S1:  $p=0,826$ ; S2:  $p=0,063$ ). Signifikant häufiger wurde bei S2 in KC im Follow-up ein MRRC IIIb vergeben (50,0% (21/42) vs. 19,0% (4/21) in VC,  $p=0,028$ ). In KC von S2 zeigte sich hier auch ein signifikant häufigeres Auftreten einer Coilkompaktierung (64,3% (27/42) vs. 23,8% (5/21), also das Zusammensacken des Coilpakets im Vergleich zur postinterventionellen Abschlusskontrolle im Vergleich zu VC,  $p=0,003$ . Zudem kam es häufiger zu Aneurysmarezidiven (40,5% (17/42) vs. 14,3% (3/21) in VC,  $p=0,046$ ) und Therapieversagen (38,1% (32/84) vs. 13,5% (5/31)  $p=0,026$ ).

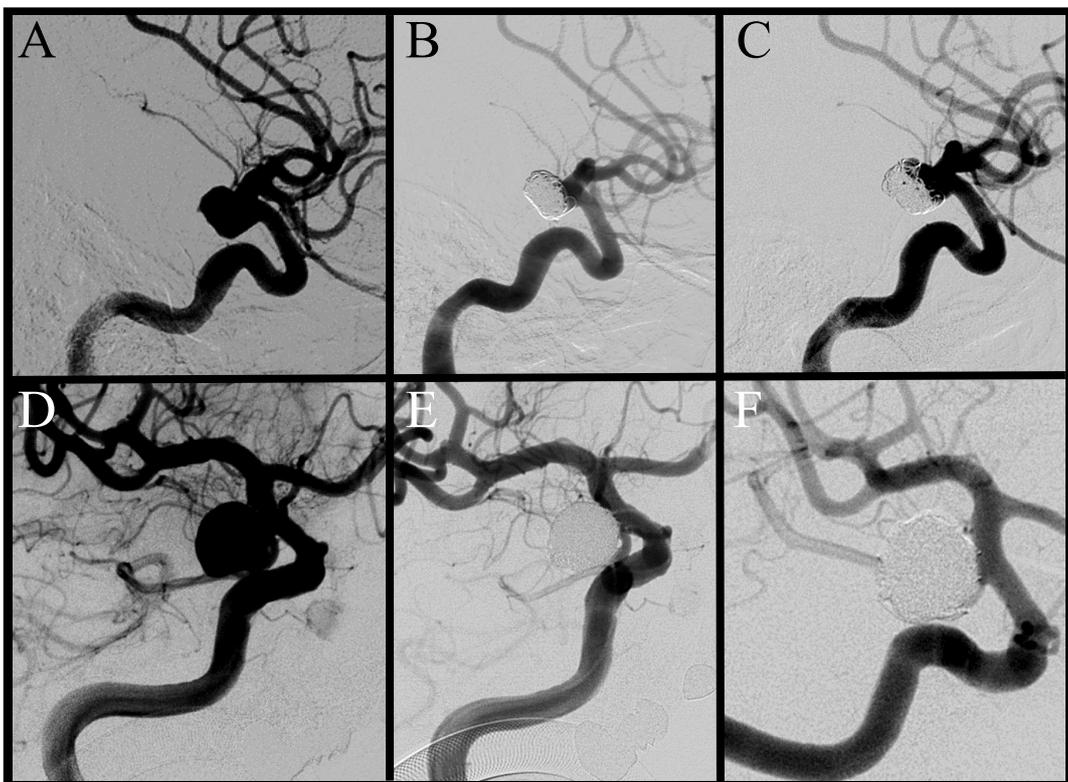
	KC (n=223)	VC (n=37)	P Wert	KC $\geq$ 7mm (n=84)	VC $\geq$ 7mm (n = 31)	P Wert
Follow up vorliegend	56.1% (125)	67.6% (25)	0.212	50.0% (42)	67.7% (21)	0.097
Mittlere Zeit bis zum Follow-up	5.9 (4.4-6.8)	6 (4.7-7.1)	0.572	6.0 (5.0-7.3)	5.9 (5.3-6.8)	0.586
MRRC beim Follow-up						
- I	55.2% (69/125)	60.0% (15/25)	0.826	35.7% (15/42)	61.9% (13/21)	0.063
- II	12.0% (15/125)	12.0% (3/25)	1.000	11.9% (5/42)	14.3% (3/21)	1.000
- IIIa	4.0% (5/125)	4.0% (1/25)	1.000	2,4% (1/43)	4.8% (1/21)	1.000
- IIIb	28.8% (36/125)	24.0% (6/25)	0.808	50.0% (21/42)	19.0% (4/21)	0.028*
- IIIa/IIIb	33.6% (42/125)	28.0% (7/25)	0.815	52.4% (22/42)	23.8% (5/21)	0.035*
Coilkompaktierung	38.9% (49/125)	28.0% (7/25)	0.368	64.3% (27/42)	23.8% (5/21)	0.003**
Aneurysmarezidiv	22.4 (28/125)	20.0% (5/25)	1.000	40.5% (17/42)	14.3% (3/21)	0.046*
Therapieversagen	25.6% (57/223)	18.9% (7/37)	0.420	38.1% (32/84)	13.5% (5/31)	0.026*

**Abb. 20:** Follow-up und Outcome; \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ ; Darstellung normalverteilter Variablen als Mittelwert +/- Standardabweichung; Darstellung nicht normal verteilter Variablen als Median (mit Interquartil-Bereich); KC, konventionelle Coils (Kontrollgruppe); VC, Volumencoils; FU, Follow-up, MRRC, modified Raymond-Roy occlusion classification;

Auch in S1 stellte sich bei diesen Kategorien eine Tendenz zugunsten von VC dar, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei allen Aneurysmarezidiven in S1 (33/33) zeigte sich auch eine Coilkompaktierung, während nur 62,5% (33/56) der Fälle mit Coilkompaktierung die Kriterien eines Aneurysmarezidivs erfüllten. Grund hierfür ist unsere verwendete Definition eines Aneurysmarezidivs: Nicht eine allgemeine Verschlechterung des Okklusionsgrades, sondern

eine MRRC IIIb/IIIa beim Follow-up und gleichzeitig initial postinterventionell besserem MRRC wurden als Rezidiv gewertet.

Um einen sinnvollen cut-off Wert nach Youden bezüglich eines Therapieversagens herauszuarbeiten, wurde eine ROC (Receiver Operating Characteristic-) Kurvenanalyse durchgeführt; für alle 260 Aneurysmen ergab sich eine Packungsdichte von 25,5% (Fläche unter der Kurve=0,702; höchster Youden index= 0,34). Eine Packungsdichte von 25,5% eignet sich nach unseren Daten also als Orientierungswert für eine erfolgreiche Aneurysmaokklusion.



**Abb. 21:** Coilokklusion zweier großer PCOM Aneurysmen im Vergleich (Case #5)

**A,D:** PCOM Aneurysmen vor endovaskulärem Coiling; **B,E:** Endergebnis post interventionem; **C,F:** 1. Follow-up Kontrollangiographie; **A-C:** Okklusion mittels konventioneller Coils; PCOM Aneurysma; Volumen: 290,7 mm<sup>3</sup>; mD: 12 mm; Halsweite: 4 mm; PD: 30%; initialer MRRC (**B**): II; MRRC bei FU (nach 6,23 Monaten) (**C**): IIIb;

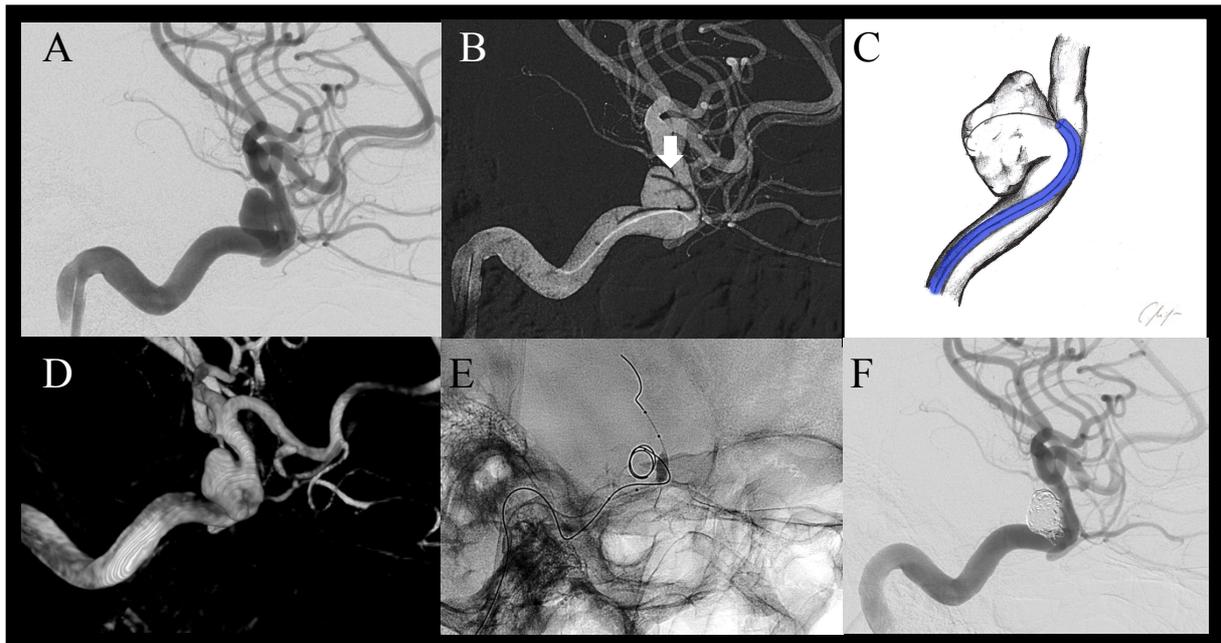
**D-F:** Okklusion mittels Volumencoils; PCOM Aneurysma; Volumen: 579,0 mm<sup>3</sup>; mD: 12,8 mm; Halsweite: 2,5 mm; PD: 54%; initialer MRRC (**E**): I; MRRC bei FU (nach 5,08 Monaten) (**F**): I;

#### 4.4 Sondierungsschwierigkeiten

In 6 Fällen gelang das Einbringen von Volumencoils nicht, sodass das Prozedere während der Intervention geändert werden musste (**Abb.: 22,23**). Alle 6 Aneurysmen befanden sich im vorderen Stromgebiet. In 5 der 6 Fälle konnte durch einen Katheterwechsel und Wahl eines kleinkalibrigeren Mikrokatheters (Echelon 10, Covidien, Irvine CA, USA oder Excelsior SL10, Stryker, Fremont CA, USA) der Aneurysmasack sondiert und mit konventionellen Coils okkludiert werden. Die Intervention nach Katheterwechsel gelang ohne Komplikationen. In 2/6 Fällen war hierzu zusätzlich ein Ballonremodelling nötig. Ballonremodelling ist grundsätzlich auch in Verbindung mit Volumencoils möglich. In einem Fall wurde das Aneurysma letztlich neurochirurgisch versorgt.

Fall	Alter	Location	PC400 Katheter	Katheterwechsel zu	Erfolgreiche Behandlung mittels
#1	37	ICA	90° tip PX slim	Echelon 10, 90° tip	Coiling
#2	85	ACOM	45° tip PX slim	Excelsior SL10	Coiling
#3	58	M1	45° tip PX slim	Echelon 10, 90° tip	Coiling
#4	38	A1	45° tip PX slim	Excelsior SL10	Coiling
#5	38	PCOM	45° tip PX slim	Excelsior SL10	Coiling
#6	77	ACOM	45° PX400	Echelon 14, 45° tip	Clipping

**Abb. 22:** Sondierungsschwierigkeiten mit dem PC400 System; PC400, Penumbra Coil 400; ICA, Arteria carotis interna; ACOM, Arteria communicans anterior; M1, Segment 1 der Arteria cerebri media; A1, Segment 1 der Arteria cerebri anterior; PCOM, Arteria communicans posterior; PX400/PX slim, Penumbra, Inc., Alameda CA, USA; Echelon 10, Covidien, Irvine CA, USA; Excelsior SL10, Stryker, Fremont CA, USA;



**Abb. 23:** Veranschaulichung von Sondierungsschwierigkeiten im Gebrauch PXSlim am Beispiel eines ICA Aneurysmas;

**A,D:** Darstellung eines ICA Aneurysmas vor Coilokklusion; **B:** erfolgloser Versuch den Aneurysmasack mittels PXSlim zu sondieren (ursächlich war vermutlich die ungünstige Lage des Aneurysmas in einer Innenkurve); aufgrund des engen Kurvenverlaufs zwingt die entstehende Biegespannung den Führungsdraht an den kranialen Teil des Aneurysmahalses wodurch das Vorschieben des PXSlims (Penumbra, Inc., Alameda CA, USA) blockiert wird; **C:** schematische Darstellung;

**E:** Erfolgreiche Sondierung unter Remodelling-Technik (Echelon 10, Covidien, Irvine CA, USA; Excelsior SL10, Stryker, Fremont CA, USA); **F:** Erfolgreiche Coilokklusion mit konventionellen Coils (MRRC: I);

## 4.5 Zusammenfassung der statistisch relevanten Ergebnisse

Basiskriterien wie Patientenalter und -geschlecht sowie die Verteilung rupturiert/nicht rupturiert unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen. Die Verteilung der Aneurysmalokalisationen entspricht nicht dem allgemeinen Verteilungsmuster. Mit nur 7,7% ist beispielsweise die Arteria cerebri media unterrepräsentiert, welche als insgesamt als das häufigste Trägergefäß intrakranieller Aneurysmen verstanden wird [56]. Im Vergleich zwischen KC und VC fiel sowohl in S1 als auch S2 eine signifikant häufigere Lokalisation in der Arteria communicans anterior auf, während Aneurysmen der Arteria communicans posterior signifikant häufiger in VC vorlagen.

Die Experimentalgruppe enthielt größere und anspruchsvollere Aneurysmen: signifikant höhere Werte bei Aneurysmavolumen, maximalem Durchmesser und Halsweite (nur in S1), sowie signifikant mehr „high-risk“ Aneurysmen (nur in S1).

Die prozeduralen Ergebnisse zeigten signifikant längere Interventionszeiten in VC (S1 und S2); nach Ausschließen jener Fälle mit einer Kombinationstherapie aus konventionellen Coils und Volumencoils wurden die Interventionszeiten aber ähnlicher. Bezüglich der Komplikationsrate und Häufigkeit eines Stent-assistierte Coilings oder der Ballonremodellingtechnik wurden keine Unterschiede mit statistischer Relevanz beobachtet.

Signifikant häufiger wurden in VC (S1 und S2) Packungsdichten von über 40% erzielt (sowie eine signifikant höhere mittlere PD (S1: 43,2±12,9% vs. 34,4±14,9%; S2: 42,2 ± 10,0% vs. 27,8±10,7%;  $p<0,001$ ). Bezüglich des MRRC Scores zeigten sich initial keine Unterschiede, im Follow-up waren jedoch in KC (nur S2) signifikant mehr Fälle mit MRRC Score IIIb, Coilkompaktierungen und Rezidiven zu beobachten.

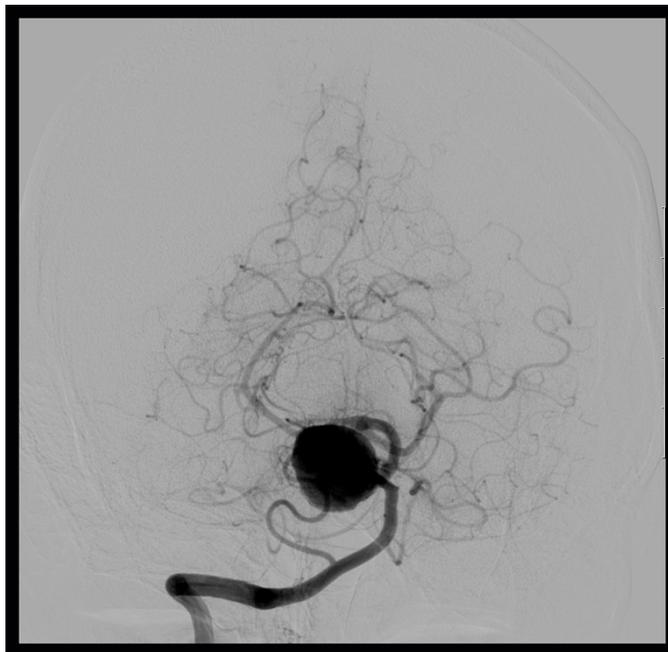
## 5. Diskussion

Im Folgenden soll auf die herausgestellten Ergebnisse und nach wie vor bestehende Probleme beim Aneurysmcoiling eingegangen und der Gebrauch von Volumencoils als möglicher Problemlöser diskutiert werden.

### 5.1. Aneurysmacharakteristika

#### 5.1.1 Aneurysmagröße und Packungsdichte

Ein verbleibendes Problem der interventionellen Aneurysmathherapie liegt in der Notwendigkeit von Nachuntersuchungen sowie im Auftreten von Aneurysmarezidiven durch Coilkompaktierungen. Die Größe des Aneurysmas hat hierbei einen bedeutenden Einfluss auf die Prognose [112]. Große (<15 mm), oder so genannte Giant-Aneurysmen (>25 mm) [113] (**Abb. 24**) machen ca. 5% aller zerebralen Aneurysmen aus. Circa 1/3 von diesen finden sich im hinteren Stromgebiet wobei hiervon ca. 70% dem Gebiet um die Spitze der Arteria basilaris und der Arteria cerebri posterior entspringen. Giant-Aneurysmen sind nicht selten auch von fusiformer Morphologie [8]. Das Rupturrisiko scheint insbesondere mit der Größe des Aneurysmas zu steigen [114].



**Abb. 24:** Beispiel eines sehr großen intrakraniellen Aneurysmas der Arteria basilaris mit einem maximalen Durchmesser von 22 mm;

Ca. 25% der Giant-Aneurysmen werden durch eine SAB apparent [115]. Über viele Jahre wurde die Gefahr, die von Giant-Aneurysmen ausgeht unterschätzt und ihnen relative Stabilität oder sogar Schrumpfungstendenz nachgesagt, was auf die häufig ausgedehnte Thrombosierung zurückgeführt wurde [8, 116]. Studien stellten aber zunehmend die Gefährlichkeit der Giant-Aneurysmen mit einer 2-Jahres Mortalität von 68-100% auch bei großem thrombosiertem Anteil und Rupturraten von über 50% heraus [117, 118]. Die kumulative Nachblutungsrate nach SAB wird, je nach Autor, mit zwischen 14,1 und 26,5% innerhalb der ersten 14 Tage angegeben, wobei die ersten 24 Stunden als besonders kritisch gelten [115]. Allgemein gelten heute Giant-Aneurysmen als besonders gefährlich und ihre Behandlung als technisch anspruchsvoll [9, 112]. Therapeutisch kommt im Einzelfall ein neurochirurgischer oder interventioneller Ansatz in Frage [8].

Das Clipping kann bei Giant-Aneurysmen in bestimmten Lokalisationen und bei bestimmten Formen kritisch sein. Oft ist der Aneurysmahals schwer zu erreichen und weist zusätzlich eine sehr feste, rigide Gefäßwand auf, was eine sichere Platzierung des Clips verkomplizieren kann [74].

Bei teilthrombosierten Aneurysmen besteht bei mechanischer Manipulation auch immer die Gefahr thrombembolische Ereignisse zu induzieren [8].

Beim endovaskulären Ansatz liegt die Schwierigkeit vor allem darin, eine dauerhafte Okklusion zu erreichen [119]. Besonders die großen Aneurysmen neigen nach initial erfolgreichem, kompletten Coiling zu Coilkompaktierungen und zu Rezidiven. Es wird von Rekanalisationsraten zwischen 56 und 90% ausgegangen [120-123]. Wiederkehrende Aneurysmen wiederum bergen eine Rupturgefahr [124].

Naturgemäß ist es schwieriger ein großes oder Giant-Aneurysma suffizient zu füllen, als ein kleines [125]. Trotz bestehender Schwierigkeiten und der nicht seltenen Notwendigkeit von Nachbehandlungen, gilt der endovaskuläre Ansatz via Coiling als sichere Methode [126]. Bei konsequenten Kontrolluntersuchungen sind Rerupturen selten [127].

Einige Autoren sprechen sich aufgrund der vergleichsweise hohen Rezidivrate auch für einen therapeutischen Verschluss des Trägergefäßes, „parent artery occlusion“ (PAO) oder den Gebrauch gecoverter Stents aus [10, 112, 128], während andere vor allem die Wichtigkeit konsequenter Verlaufskontrollen hervorheben [128].

Im Neuro-Kopf-Zentrum wurden im genannten Untersuchungszeitraum 53,8% der Aneurysmen interventionell behandelt (610/1133), 46,2% neurochirurgisch.

Eine vorliebende S1 Leitlinie (erstellt 30.09.2012, verlängert 11.09.2015, gültig bis 29.09.2017; wird z.Z. überarbeitet) bezieht sich auf rupturierte intrakranielle Aneurysmen; gemäß ihr sollten

„ (...) Patienten mit rupturierten Aneurysmen, deren Anatomie eine erfolgreiche endovaskuläre Behandlung wahrscheinlich macht, aufgrund besserer klinischer Langzeitergebnisse diese Behandlungsoption (Coiling) erhalten“ [28].

Obgleich es zweifelsohne Argumente für beide Therapieoptionen gibt, bleibt es nach wie vor häufig dem Einzelfall vorbehalten welchem Verfahren der Vorzug zu geben ist. Diese individuelle Vorgehensweise sieht auch die S1 Leitlinie (erstellt 30.09.2012, verlängert 20.08.2015, gültig bis 29.09.2017) für nicht rupturierte intrakranielle Aneurysmen vor [129].

In vorliegender Arbeit wurden mitunter auch sehr große und Giant-Aneurysmen endovaskulär ( $mD > 12\text{mm}$ ) therapiert (28/260). Die erreichte PD lag im Median bei 27,0% (Interquartilbereich: 18,25-36,0). Zum Vergleich: Bei Aneurysmen mit maximalem Durchmesser unter 12mm lag die PD im Median bei 31% (Interquartilbereich 23,0-39,0).

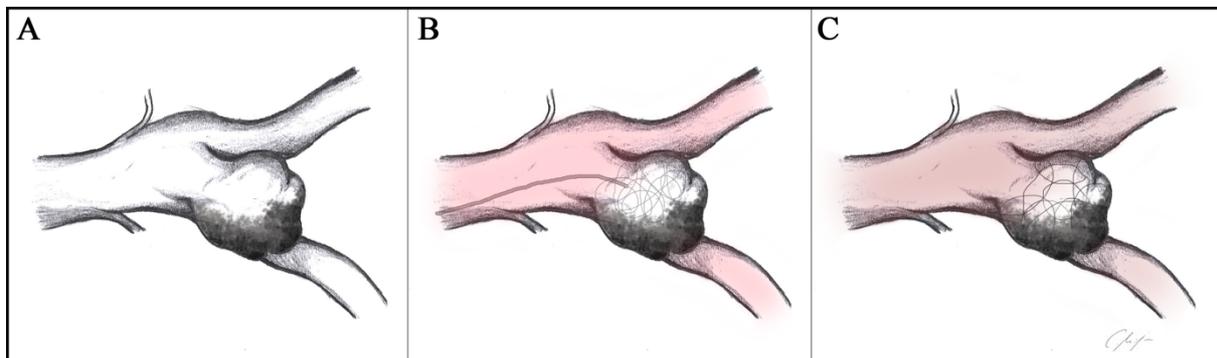
Mit Volumencoils konnten signifikant höhere Packungsdichten erzielt werden (54,41% (20/37) mit einer  $PD > 40\%$  in VC; 30,9% (69/223) mit einer  $PD > 40\%$  in KC;  $p < 0,001$ ). Dieser Vorteil hat einen besonders hohen Stellenwert bei der Behandlung der großen Aneurysmen. Die Graphik **Abb. 19** (S. 39) zeigt den Zusammenhang zwischen Aneurysmavolumen und erzielbarer Packungsdichte. Während kleine Aneurysmen unabhängig vom verwendeten Coilingmaterial in der vorliegenden Arbeit im Durchschnitt auf höhere Packungsdichten kamen, wurden mit steigender Größe des Aneurysmas geringere Packungsdichten erzielt. Im Vergleich zwischen Volumen- und konventionellen Coils zeigt sich sehr anschaulich, dass beide Gruppen diesem „natürlichen“ Zusammenhang von Aneurysmavolumen und Packungsdichte folgen. Die beiden jeweils durch die Punktwolken gezogenen Geraden verlaufen parallel; die Gerade von der Experimentalgruppe (VC) befindet sich jedoch auf einem höheren Niveau. Es kann also von einem Vorteil in Bezug auf die Packungsdichte zugunsten der Volumencoils gesprochen werden.

Da bei kleineren Aneurysmen (auch nur mit konventionellen Coils (in KC)) ohnehin vergleichsweise einfach hohe Packungsdichten erzielt werden können (z.T. wird von PD Werten um 80% bei Aneurysmen  $< 10\text{mm}$  berichtet (Median der PD bei Aneurysmen  $< 7\text{mm}$  in vorliegender Untersuchung: 37% (27,0-49,0)), scheinen insbesondere große Aneurysmen von den Volumencoils zu profitieren. Der höchste PD Wert in einem Aneurysma über 12mm (maximaler Durchmesser) lag in KC bei 39%, in VC bei 57%.

Eine höhere Packungsdichte wird vielfach als therapeutisches Ziel angesehen und wird von einer Vielzahl von Autoren als protektiver Faktor gewertet [107]. Dieser Aspekt wird im Verlauf noch aufgegriffen.

### 5.1.2 Teilthrombosierung

Einige Aneurysmen sind bei Diagnose bereits teilthrombosiert. Ob ein Aneurysma partiell thrombosiert ist, hängt von unterschiedlichen Faktoren wie unter anderem seiner Geometrie und den hämodynamischen Verhältnissen innerhalb des Aneurysmas ab [8]. Diese, dem Therapieerfolg zuerst scheinbar eher zuträgliche Eigenschaft, kann die Komplexität des Falls erhöhen [74]. Durch die Teilthrombosierung können weniger Coils im Aneurysma platziert werden und bildgebend entsteht der Eindruck, dass eine besonders dichte, komplette Coilokklusion vorliegt. Im Verlauf kann das „Coilmesh“ allerdings in den Thrombus einwandern mit der Folge, dass die Packungsdichte im nicht thrombosierten Anteil sinkt und das Aneurysma reperfundiert wird [124] (**Abb. 25**).



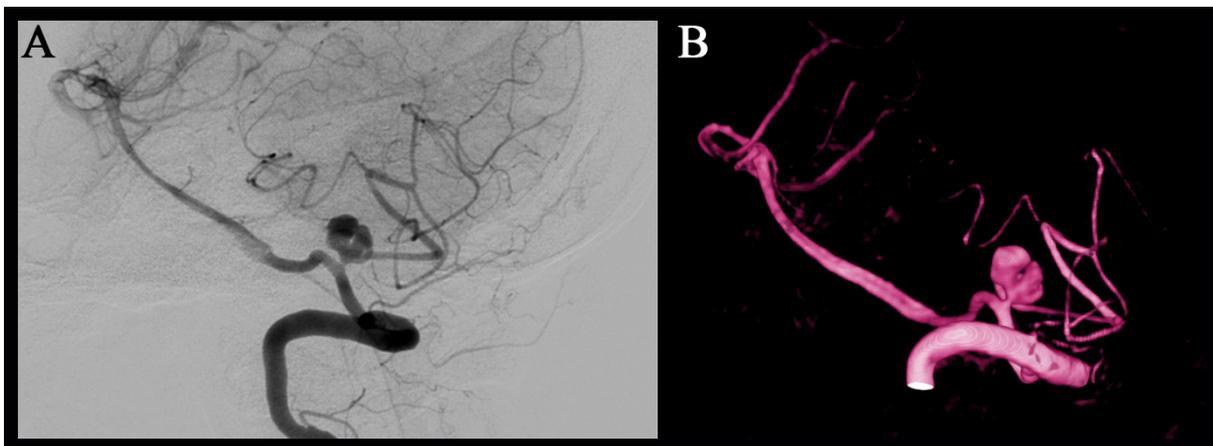
**Abb. 25:** Coiling eines teilthrombosierten Aneurysmas; **A:** Schematische Darstellung eines teilthrombosierten Aneurysmas; **B:** nach Intervention ist das Aneurysma suffizient mit Coils gefüllt und damit ausgeschaltet; **C:** im Verlauf wandern die eingebrachten Coilschlingen in den Thrombus ein und verringern die eigentliche Packungsdichte;

Teilthrombosierte Aneurysmen neigen folglich unter Umständen eher zu Rezidiven [109, 124]; ein Grund, weswegen gerade sie besonders dicht gepackt werden sollten [130]. Die Teilthrombosierung erschwert also das erfolgreiche Coiling.

In unserer Untersuchung haben wir den Faktor „Teilthrombosierung“ nicht analysiert, sodass keine direkte Aussage über einen möglichen Zugewinn durch Gebrauch von Volumencoils gemacht werden kann. Es kann aber durchaus spekuliert werden, dass eine höhere Packungsdichte mittels PC400 Coils auch die Problematik der Teilthrombosierung mindert.

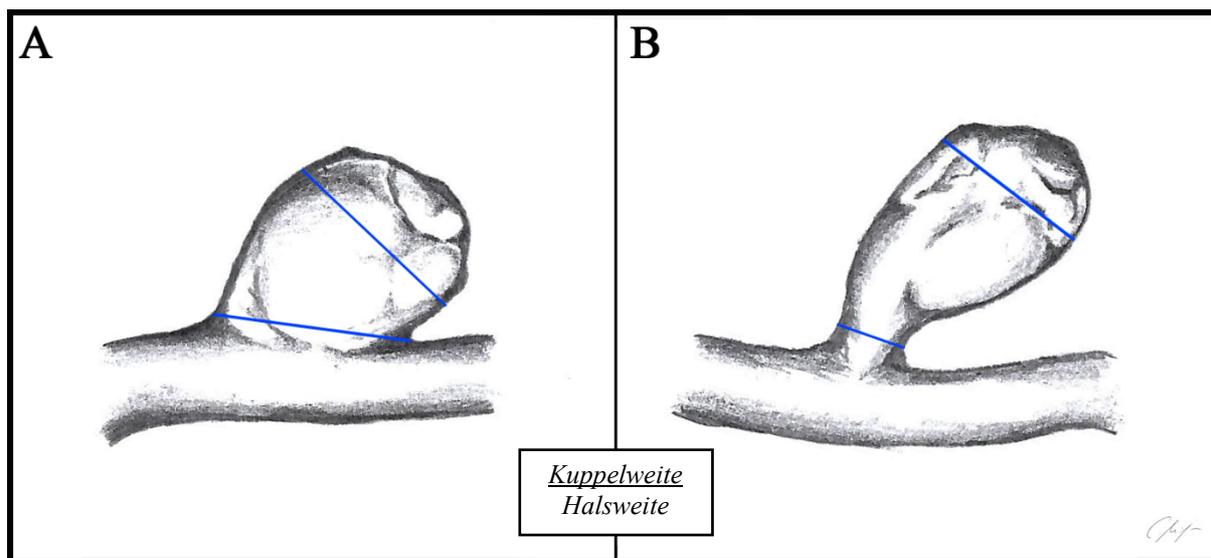
### 5.1.3 Aneurysmaform

Auch die Ausrichtung und die Form (beispielsweise gelappte Aneurysmen (**Abb. 26**)) des Aneurysmas ist bei der Therapie intrakranieller Aneurysmen zu beachten; auch sie kann der Grund für therapeutische Schwierigkeiten sein. So beeinflusst der Winkel zum Gefäßverlauf nicht nur die Hämodynamik sondern kann mitunter auch zu Sondierungsproblemen führen [131]. In einigen Fällen kann die Zuhilfenahme eines Ballons nützlich sein und die Sondierung des Aneurysmalumens erleichtern. Zwar ist auch das PC400 System mit zusätzlichen Devices kombinierbar. So wurde innerhalb von VC (S1) in 13,5% (5/37) der Fälle Stent-assistiert, in 13,5% (5/37) mit ergänzender Remodellingtechnik gearbeitet. Eine Kombination aus PXSlim, also dem Mikrokatheter des PC400 System, und einem Ballonkatheter erfordert die Wahl eines großkalibrigeren Führungskatheters. Stellt sich die Notwendigkeit eines Ballonremodellings erst während der Intervention heraus, so muss unter Umständen ein Führungskatheterwechsel erfolgen, alternativ doch auf konventionelle Coils zurückgegriffen werden. Ein solches Szenario bringt eine höhere Interventionszeit mit sich, ist zudem unökonomisch. Überdies ist die Form des Aneurysmas maßgebend. Irregulär konfigurierte Aneurysmen oder solche mit Schwesteraneurysmen, so genannte daughter sacs können schwieriger zu sondieren oder zu füllen sein. Sie haben außerdem ein höheres Rupturrisiko [131].

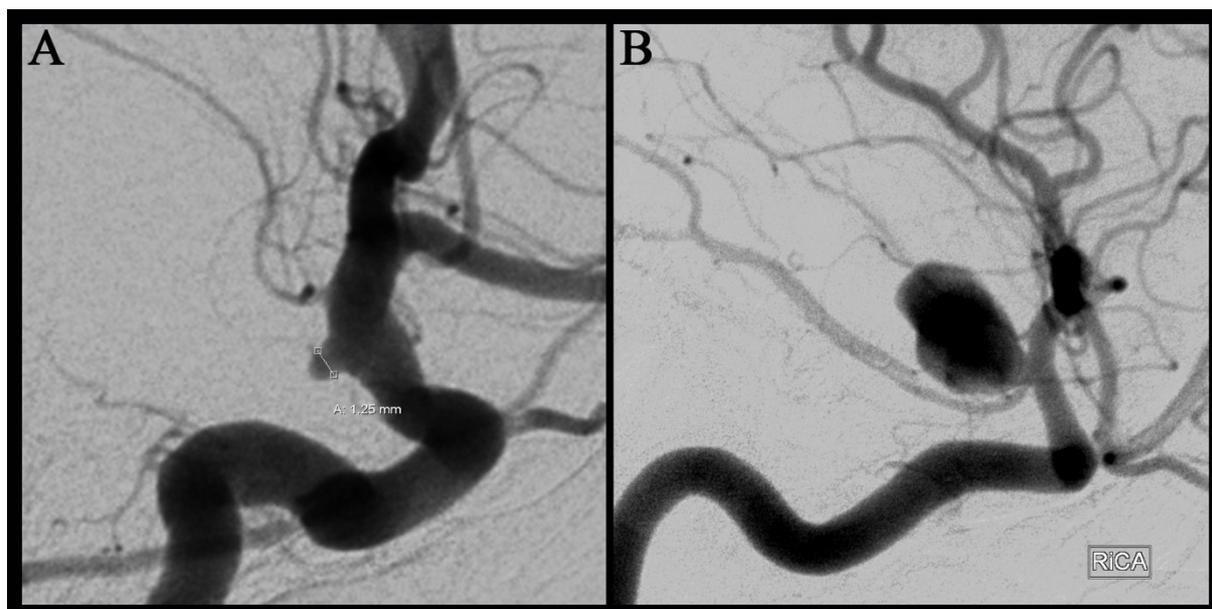


**Abb. 26:** Fallbeispiel eines rupturierten, gelappten, irregulär geformten PICA Aneurysmas; A: Angiographie; B: 3D-Rekonstruktion;

Vielfach diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch die Halsweite von Aneurysmen. Aus dem Verhältnis zwischen Aneurysmadurchmesser in der Kuppel (dome) und im Hals (neck) errechnet sich die so genannte Dome-Neck-Ratio (DNR) (dimensionslose Größe) (**Abb. 27,28**).



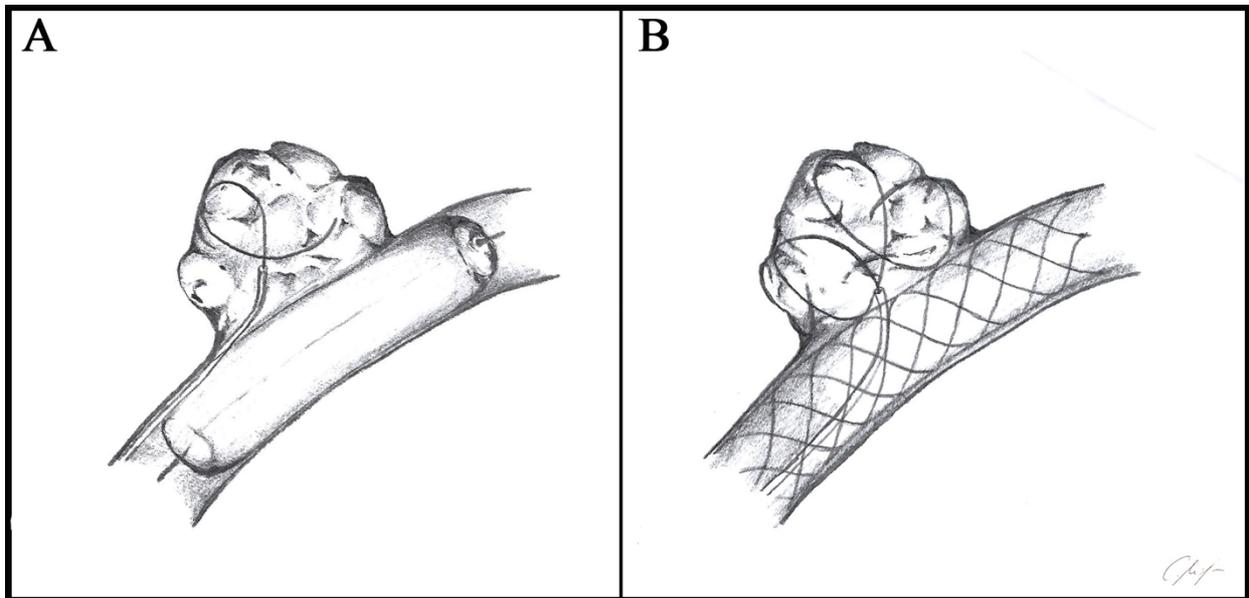
**Abb. 27:** DNR von sakkulären Aneurysmen;  
**A:** Aneurysma mit weitem Hals und einer DNR von circa 1,05; **B:** Aneurysma mit schmalen Hals und einer DNR von circa 2,5;



**Abb. 28:** DNR;  
**A:** Beispiel eines intrakraniellen PCOM Aneurysmas mit kleiner DNR (ca. 0,8). Es wurde Ballon-assistiert mit einer Coil versorgt; **B:** Beispiel eines PCOM Aneurysmas mit großer DNR (ca. 4,2). Es wurde mit 7 Coils versorgt.

Je niedriger die Dome-Neck-Ratio, desto weiter ist demnach der Hals des Aneurysmas in Bezug auf seine Kuppel. Die Problematik einer geringen DNR liegt darin, dass bei breitem Hals eingebrachte Coils schlechter im Aneurysma verbleiben und die Gefahr einer so genannten

Coilherniation, einem Prolabieren von Coilschlingen ins Trägergefäß, besteht [132]. Einige Lösungsvorschläge beinhalten unter anderem die Remodelling-Technik, Stent-assistiertes Coiling (**Abb. 29**) oder der Gebrauch von anderen Devices wie Flow-Divertern oder dem WEB Device [81, 133, 134] beziehungsweise ein neurochirurgischer Therapieansatz.



**Abb. 29:** Therapieoptionen bei weithalsigen Aneurysmen:  
**A:** Ballonremodelling; **B:** Stent-assistiertes Coiling;

Halsweite und DNR wurden auch in unserer Arbeit erhoben. Mit im Mittel 3,0 mm war die Halsweite in VC signifikant größer als in KC (2,5 mm) (nur in S1). Die DNR war in KC signifikant kleiner, also ungünstiger (nur in S1).

Insgesamt, also unabhängig von VC und KC hatten 61 Aneurysmen eine Halsweite von über 4 mm, die allgemein als problematisch gilt [135]. Bei uns zeigte die Gruppe der weithalsigen Aneurysmen, also mit Halsweiten über 4 mm, signifikant häufiger Rezidive und „Therapieversager“ und es wurde signifikant häufiger Stent-assistiert gearbeitet (**Abb. 30**). Auch scheint ein Zusammenhang zwischen Halsweite und Packungsdichte zu bestehen. Während bei Aneurysmen mit schmalen Hälsen in 36,2% der Fälle (72/199) eine PD von über 40% erzielt werden konnte, waren es bei weithalsigen Aneurysmen nur 13,1% (8/61). Diese Beobachtung deckt sich mit dem allgemeinen Verständnis, dass ein weiter Hals einen möglichen Risikofaktor und therapeutisch eine besondere Herausforderung darstellt [135].

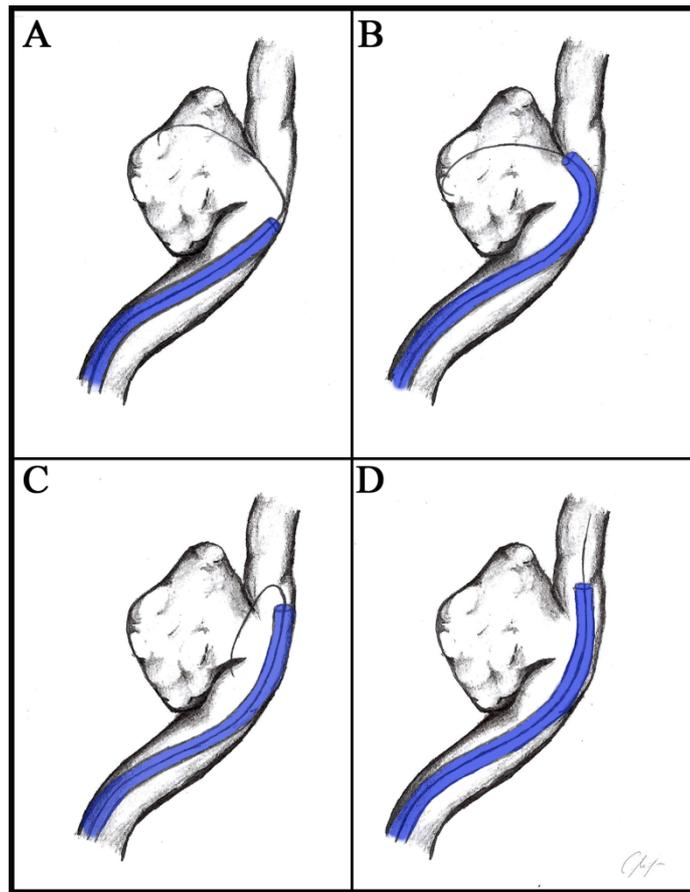
	Halsweite <4mm	Halsweite ≥ 4mm	p-Wert
Zusätzliche Devices:			
- Stent-Assistenz	6,6% (13/199)	36,1% (22/61)	<0,001**
- Remodelling	18,1% (36/199)	18,0% (11/61)	1,000
- nein	73,9% (147/199)	44,3% (27/61)	<0,001**
PD-Gruppe			0,001*
- 0-10%	1,0% (2/199)	6,6% (4/61)	
- 10-20%	10,6% (21/199)	16,4% (10/61)	
- 20-30%	21,1% (42/199)	33,3% (21/61)	
- 30-40%	30,7% (61/199)	29,5% (18/61)	
- >40%	36,2% (72/199)	13,1% (8/61)	
Komplikationen gesamt	16,6% (33/199)	19,7% (12/61)	0,357
Rezidiv	9,1% (18/199)	24,6% (15/61)	0,003*
Therapieversagen	17,6% (35/199)	47,5% (29/61)	<0,001**

**Abb. 30:** Vergleich weit- und schmalhälsiger Aneurysmen; ;\*p<0.05, \*\*p<0.01

Im Vergleich zwischen VC und KC fiel auf, dass innerhalb der weithalsigen Aneurysmen in VC seltener Stent-assistiert gearbeitet werden musste als in KC (in VC in 16,7% (2/12); in KC in 40,8% (20/49), wenngleich dieser Trend, ggf. auch aufgrund einer zu niedrigen Fallzahl, kein signifikantes Niveau erreichte (p=0,118). Unsere Ergebnisse decken sich in dieser Hinsicht mit einer Arbeit aus dem Jahre 2015, welche genau diesen Aspekt der weithalsigen Aneurysmen aufgreift. Hier war unter Gebrauch von Volumencoils signifikant seltener eine Stent-Assistenz notwendig. Die Autoren vermuten eine Kostenersparnis unter Verwendung der PC400 sowie ihren sinnvollen Einsatz bei Patienten mit Kontraindikationen für eine duale Plättchenhemmung [136].

#### 5.1.4 Aneurysmalokalisation

Auch die Lokalisation des Aneurysmas spielt bei der Entscheidung, mit welcher Methode behandelt werden soll, eine entscheidende Rolle. Ganz allgemein gesprochen sind weit distal gelegene Aneurysmen naturgemäß schwerer zu erreichen und setzen großes Geschick des Interventionalisten voraus. Auch eine Lokalisation an Gefäßinnenkurven (**Abb. 31**) und bei engem Gefäßverlauf ist mitunter technisch anspruchsvoll; in solchen Fällen kann die Sondierung mit Hilfe eines temporär inflatierten Ballons gelingen wobei hier in einigen Fällen ein Materialwechsel erforderlich ist.



**Abb. 31:** Schematische Darstellung von Sondierungsschwierigkeiten bei engem kurvigen Gefäßverlauf und Lokalisation des Aneurysmas in der Innenkurve;  
 Oftmals gelingt es, den Führungsdraht im Aneurysma trotz einer ungünstigen Lage an der inneren Krümmung eines Gefäßes zu platzieren; allerdings ergeben sich durch den engkurvigen Gefäßverlauf zwei Probleme:  
 Erstens wird der Führungsdraht aufgrund der wirkenden Biegespannung an die Gefäßwand (**A**) bzw. den kranialen Anteil des Aneurysmahalses (**B**) gedrückt, sodass der Mikrokatheter ggf. an der Kante hängenbleiben kann und sich aufstellt.  
 Zweitens kann der Mikrokatheter aufgrund seiner geringeren Flexibilität u.U. nicht dem vom Führungsdraht vorgegebenen Verlauf folgen. Durch die Schubkraft kann der Katheter den Führungsdraht sogar aus seiner Position im Aneurysmalumen zwingen (**C,D**).

Es scheint, dass es unter Verwendung des PX bzw. PX Slims bei anspruchsvoller Aneurysmalokalisation zu Sondierungsschwierigkeiten kommen kann. In 6 Fällen vorliegender Kohorte gelang das Einbringen von Coilschlingen in den Aneurysmasack nicht, sodass auf anderes Material und in einem Fall bei wiederholtem Sondierungsversagen, das Aneurysma letztlich operativ behandelt werden musste. Da ein Materialwechsel stets mit zusätzlichem finanziellen- und zeitlichen Mehraufwand verbunden ist, muss der potentielle Einsatz vorab bedacht und in das Behandlungskonzept eingebracht werden. Der PX Slim ist mit einem äußeren Durchmesser von 2,6/2,95 F (distal/proximal) deutlich dicker als beispielsweise der in unserer Arbeit vielfach verwendete Mikrokatheter Echelon 10 mit einem äußeren Durchmesser

von 1,8/2,1F (distal/proximal). Trotz Bemühungen von Seiten Penumbra und der Weiterentwicklung vom PX Mikrokatheter (2,8/2,95; distal/proximal) zum PX Slim kann ein gewisser Mindestdurchmesser naturgemäß nicht unterschritten werden, da Volumencoils konstruktionsbedingt von größerem Kaliber sind. Auch die Sondierung von sehr kleinen, distal gelegenen Aneurysmen, kann so erschwert werden.

Allgemein gelten außerdem Aneurysmen im hinteren Stromgebiet als kritisch. Sie gehen mit einer höheren Rekanalisationsrate einher [137].

Sie liegen wegen der unmittelbaren Nähe zum Hirnstamm in einer kritischen Region und sind für den Neurochirurgen mitunter schwer und risikoreich zu erreichen [126]. Aus diesem Grund wird bei Aneurysmen in dieser Lokalisation gerne ein interventioneller Therapieansatz verfolgt. So wurden auch am NKZ im beobachteten Zeitraum signifikant weniger Aneurysmen aus dem hinteren Stromgebiet geclippt: Von insgesamt 523 neurochirurgisch versorgten Aneurysmen waren nur 23 (4,4%) im hinteren SG lokalisiert, während unter den interventionell behandelten Aneurysmen 18,0% (110/610) aus dieser Region stammten ( $p < 0,001$ ).

Auch die restliche Verteilung in Bezug auf Aneurysmalokalisation zwischen NCH und INT unterschied sich signifikant. Fast die Hälfte aller geclippten intrakraniellen Aneurysmen entsprangen dem Medialstromgebiet (52,0% (272/523)), während diese Lokalisation in INT nur in 10,0% der Fälle (61/610) vorkam. Grund ist eine krankenhauserne Übereinkunft darüber, dass Mediaaneurysmen primär neurochirurgisch angegangen werden, während jene im Anterior- und hinteren Stromgebiet vorrangig interventionell versorgt werden.

## 5.2 Komplikationen

Die häufigsten beim Coiling auftretenden Komplikationen stellen thrombembolische Ereignisse sowie Rupturen dar, wobei Rupturen insgesamt deutlich seltener beobachtet werden [92]. Ihre Häufigkeit wird mit größer Schwankungsbreite je nach Quelle mit zwischen 0,7% und 11% [46, 138-143].

Sowohl unsere Ergebnisse als auch bisher veröffentlichte Studien sprechen für einen sicheren Gebrauch der Volumencoils ohne erhöhtes peri- oder postprozedurales Risiko.

Nach unseren Ergebnissen kommt es nicht, wie man bei einem kaliberstärkeren Mikrokatheter hätte mutmaßen können, zu einer höheren Rupturrate; auch die Anzahl thrombembolischer Ereignisse variierte nicht signifikant zwischen Kontroll- und Experimentalgruppe.

Mit einer Komplikationsrate von insgesamt 19,3% (**Abb. 14**, S. 33) liegen unsere Werte etwas höher als beispielsweise in zwei Multicenterstudien in denen jeweils 649 und 405 Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen untersucht wurden [144, 145]. In Erstgenannter ergab sich eine Komplikationsrate von insgesamt 15,4%, wobei thrombembolische Ereignisse mit 7,1% und Gefäßrupturen (2,6%) am häufigsten beobachtet wurden. Bei Cognard et al. kamen thrombembolische Ereignisse in 13,3% der Fälle, Rupturen bei 3,7% vor. Der Anteil an thrombembolischen Ereignissen lag in unserer Studie bei 10,0%, jener für Aneurysma- bzw. Gefäßrupturen bei 5,3%, also im Einzelnen nicht höher im Vergleich zu den oben genannten Multicenterstudien. Die trotzdem vergleichsweise hohe insgesamt Komplikationsrate von 19,3% erklärt sich am ehesten durch zwei Faktoren: Zum Ersten wurde, anders als bei anderen Studien, eine „Coilmalposition“, also das erschwerte Einbringen des Coilmeshes, was zum Teil einen Materialwechsel bzw. das Hinzuziehen zusätzlicher Devices erforderlich machte, zum Teil auch zum Abbruch der Intervention führte, als Komplikation hinzugezählt. Zum Zweiten wurde ein insgesamt sensitives Auslesen der Daten vorgenommen. So wurden beispielsweise auch sehr geringfügige und medikamentös leicht kontrollierbare Vasospasmen oder die Entstehung eines winzigen, im Verlauf wieder aufgelösten Thromben notiert und als Komplikation gewertet. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren gliedern sich unsere Ergebnisse letztlich in die vorliegende Literatur ein.

Erwähnenswert ist die signifikant längere Interventionsdauer in VC (S1:VC:163.2 / 173.0 (52-366 min.); KC: 139.2 / 118.0 (17-464 min.); p=0,032; S2: VC: 167.2 / 179.0 (52-366 min.) KC: 139.8 / 112.0 (41-350 min.); p= 0,032). Sie kann die Komplikationsrate erhöhen, geht in der Regel einher mit einer höheren Strahlenbelastung für Patient und Operateur und bindet das

Interventionsteam länger.

Hier unterscheiden sich unsere Ergebnisse klar von bisher veröffentlichten Studien. In allen Arbeiten, die die Interventionszeit bei Verwendung des PC400 Systems gemessen haben, zeigten sich kürzere Interventionszeiten im Vergleich zu konventionellen Coilings [146-149]. Ein möglicher Grund für die bei uns nicht zu beobachtende Verkürzung der Interventionsdauer in VC verglichen mit KC, könnte sein, dass die Komplexität der Aneurysmen in VC deutlich größer war als in KC, auch nach Ausschluss der Aneurysmen <7 mm.

Dazu kommt, dass in VC bei 11 Interventionen (29,7%) mit gemischten Coils (also Volumencoils und konventionellen GDC Coils) gearbeitet wurde. Der entsprechende Materialwechsel, insbesondere die evtl. nötige Resondierung des Aneurysmas, kostet Zeit. Das Ausschließen dieser „mixed“ Fälle zeigte in den Ergebnissen eine Annäherung der Interventionsdauer (nach Ausschluss der „gemischten“ Fälle: S1:VC: 151.3 / 123.5 (52-366 min.) ,KC: 139.2 / 118.0 (17-464 min.);  $p=0.454$  ; S2: VC: 162.4 / 161.5 (52-366 min.), KC: 139.8 / 112.0 (41-350 min.);  $p=0.238$ ). Es verwundert, dass in anderen Arbeiten zum Thema die kombinierte Verwendung von konventionellen und Volumencoils nie zur Sprache kommt. Unserer Erfahrung nach erlaubt sie in vielen Fällen ein besseres Packen des Aneurysmasackes wenn zum „Hals finishing“ keine weitere Volumencoil, wohl aber eine konventionelle Coil im Aneurysma Platz findet.

Im Vergleich zu anderen veröffentlichten Studien liegen unsere Interventionszeiten allgemein (also unabhängig vom Coiltypus) mit 119,50 min. im Median (Interquartilbereich: 84,0-194,00) relativ hoch. Der Grund dafür könnte in der unterschiedlichen Definition der Interventionsdauer liegen. Sie wurde in der vorliegenden Arbeit festgelegt als Zeit zwischen dem ersten und letzten Bild der intrakraniellen DSA-Serie. In dieser Zeitspanne inbegriffen sind also sowohl die intrakranielle Sondierung als auch das Coiling des Aneurysmas. Andere Arbeiten definierten die Interventionsdauer anders, als Zeit zwischen Einbringen der ersten Coil und Ablösung der letzten, beispielsweise Berge et al.. Hier wurde also die reine Coilingdauer gemessen und Faktoren wie Sondierungsschwierigkeiten etc. nicht berücksichtigt. Bei dieser Definition wundert es nicht, dass kürzere Interventionszeiten (mean procedure duration for PC400 coils: 29,8min.; 0,010inch coils: 49,2min) [149] beobachtet werden, da schließlich weniger Coils pro Volumeneinheit verwendet werden müssen. Hier wird, anders als in vorliegendem Setting, das Handling nicht berücksichtigt. Gerade Jenes scheint jedoch eine potenzielle Schwachstelle des PC400 Systems zu sein, weil es die Gesamtzeit der Intervention entscheidend prägen kann und

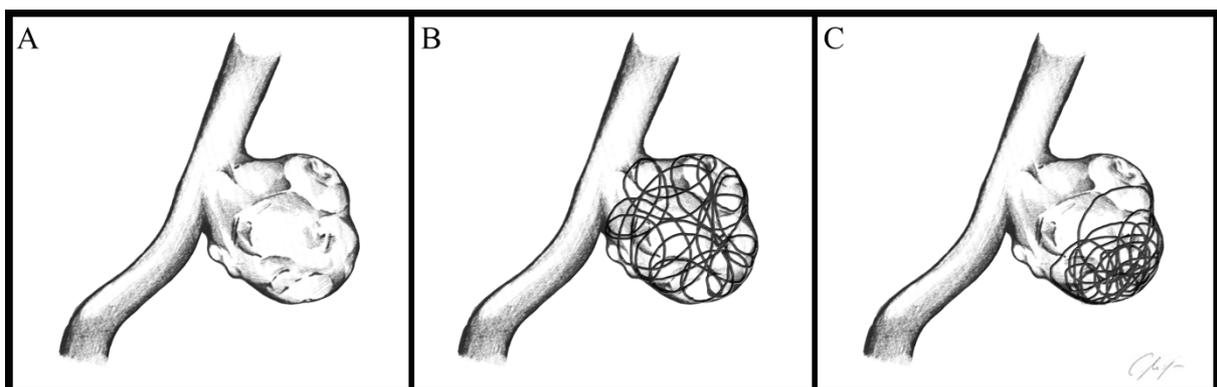
so von Bedeutung für Patienten, das Interventionsteam und die Klinik ist.

Da je nach Autor unterschiedliche Definitionen von Interventionsdauer verwendet werden, muss diese stets bedacht, bevor Vergleiche gezogen werden.

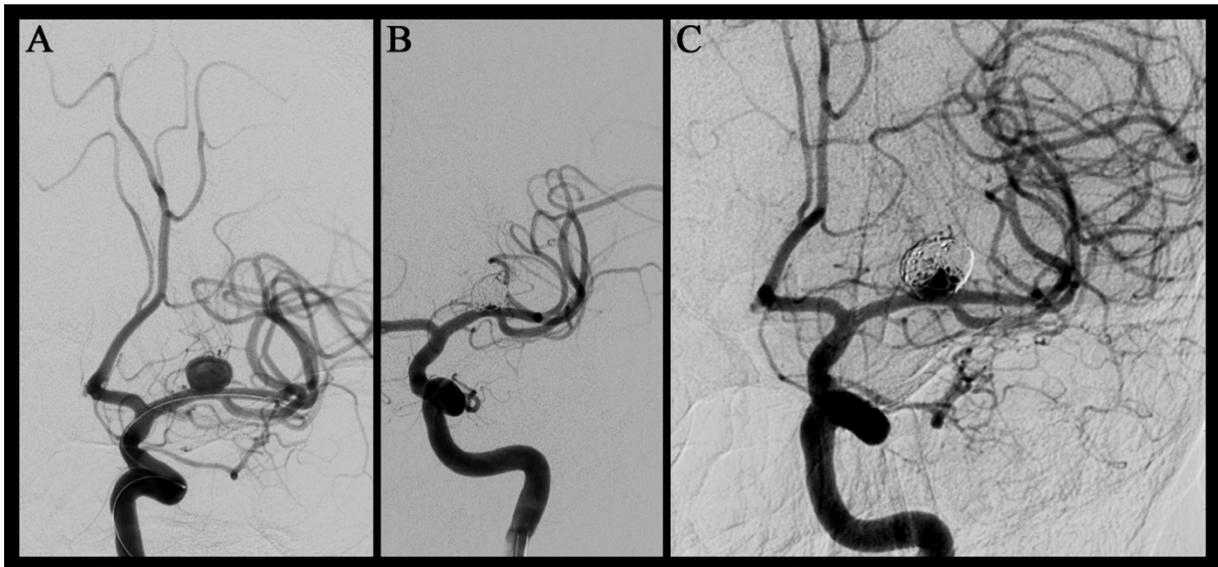
### 5.3 Ergebnisse/Rezidive

Das wohl größte Problem des endovaskulären Therapieansatzes intrakranieller Aneurysmen mittels Coiling, ist das Auftreten von Rezidiven. Anders als beim neurochirurgischen Clipping treten Rezidive mit einer Häufigkeit von ca. 20% vergleichsweise häufig auf [137]. Gerade wegen der mitunter höheren Rezidivraten steht das Coiling nach wie vor häufig in der Kritik. Wissenschaftliche Arbeiten und fertigungstechnische Weiterentwicklungen setzen daher genau hier häufig an.

Rezidive entstehen durch die so genannte Coilkompaktierung (**Abb. 32,33**) Gemeint ist hiermit das Zusammensacken des Coilpakets, also ein Ineinanderschieben der Coils/ Coilschlingen mit der Folge, dass das Volumen, welches sie einnehmen, kleiner wird. Risikofaktoren für ihr Auftreten werden vielfach diskutiert, wobei insbesondere eine niedrige initiale Packungsdichte, sowie Größe, Halsweite und Teilthrombosierung eine Rolle zu spielen scheinen. Vor allem der initiale MRRC gilt als wichtiger Vorhersagefaktor für ein erfolgreiches Coiling [106].



**Abb. 32:** Coilkompaktierung in schematischer Darstellung; **A:** sakkuläres intrakranielles Aneurysma; **B:** Zustand nach Coiling. Das Coilmesh ist gleichmäßig innerhalb des Aneurysmas positioniert; **C:** Coilkompaktierung im Verlauf: das Coilmesh ist in sich zusammengefallen/kondensiert. Die Folge ist ein Aneurysmarezidiv.



**Abb. 33:** Fallbeispiel Coilkompaktierung;

**A:** Angiographie eines inzidentellen linksseitigen Mediaaneurysmas mit 8 mm maximalem Durchmesser und einer Halsweite von 4 mm bei einer 67-jährigen Patientin; **B:** Abschlusskontrolle nach Stent-geschütztem Coiling mittels 11 Platinspiralen; **C:** Coilkompaktierung nach 6 Monaten. Das Coilpaket ist zusammengesackt und das Aneurysma teilweise reperfundiert.

Zur richtigen Einordnung der Ergebnisse müssen die hier jeweils Definitionen berücksichtigt werden. Die Kriterien eines Rezidivs waren in vorliegender Arbeit erfüllt wenn im Follow-up ein MRRC IIIb/IIIa bei postinterventionell besserem Ergebnis vergeben wurde.

Nicht als Rezidiv gewertet wurden jene Fälle, bei denen es im Verlauf zu einem so genannten „neck remnant“, einer umschriebenen Revaskularisation des Aneurysmahalses, kam (MRRC II).

Auf der einen Seite zeigte sich bei allen Aneurysmarezidiven in S1 (33/33) auch eine Coilkompaktierung, im Gegenzug erfüllten aber nur 62,5% (33/56) der Fälle mit Coilkompaktierung die Kriterien eines Aneurysmarezidivs. Nicht immer bedeutet also eine Coilkompaktierung, dass auch ein Rezidiv auftreten muss.

Um dem Auftreten von Rezidiven bzw. der Coilkompaktierung entgegenzuwirken, besteht weitgehender Konsens, das Aneurysma möglichst komplett und dicht mit Platinspiralen zu füllen. Die so genannte Packungsdichte (PD) dient hierfür als numerischer Parameter. Er gibt an, zu welchem Anteil das Aneurysma mit Coils gefüllt ist und errechnet sich durch Division vom Eigenvolumen der Coils und Aneurysmavolumen, stellt also ein Verhältnis dar, welches in Prozent angegeben wird. Eine

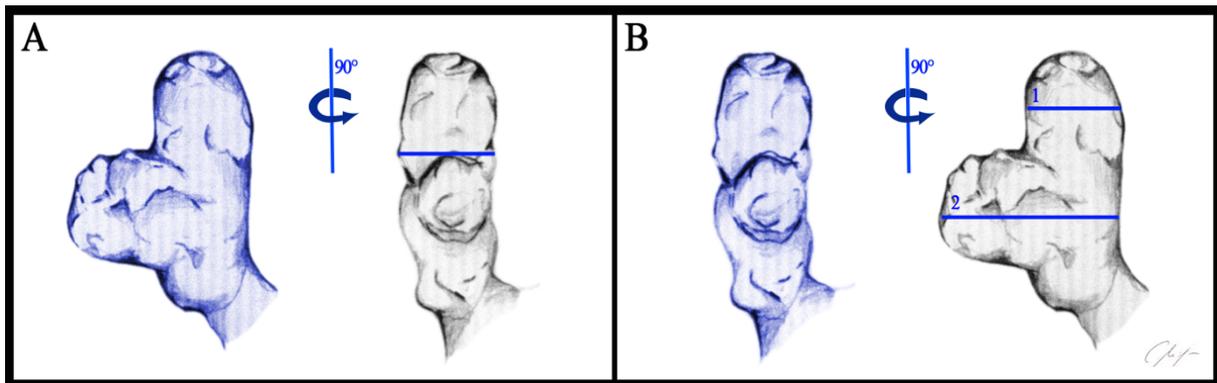
hohe PD gilt allgemein als protektiver Faktor [107].

So haben beispielsweise Leng et al. bei der Untersuchung von 221 Aneurysmen gefunden, dass zum einen Große Aneurysmen ( $>600 \text{ mm}^3$ ), zum anderen solche mit einer PD von  $<20\%$  höhere Rekanalisationsraten zeigen [125]. Wie hoch die PD nun optimaler Weise sein sollte, ist Gegenstand von Diskussionen. Viele Autoren beziehen sich auf die in vielen Arbeiten vorgeschlagenen 25% Packungsdichte als erstrebenswertes Ergebnis [130, 150, 151] welches sich mit unserem errechneten Cutoff Wert von 25,5% deckt. Eine Reihe von Studien kam jedoch zu deutlich höheren mittleren PD-Werten (und sprechen von deutlich schlechteren Ergebnissen bei PD-Werten unter 31% oder sogar 50%) [100, 152]. Auch unsere erzielten durchschnittlichen PD-Werte liegen deutlich über 25,5%; im Durchschnitt, unabhängig von Aneurysmagröße und Vergleichsgruppen bei 35,0%.

Bei allen in der Literatur gefundenen Zahlen zum Thema Packungsdichte muss immer kritisch hinterfragt werden, wie diese Werte zustande kommen, da sie oft inakurat sind [151]. Um die PD zu errechnen ist eine möglichst adäquate Volumenbestimmung entscheidend. Grundsätzlich stehen hierzu u.a. drei Möglichkeiten zur Auswahl: 3D Rekonstruktion der Workstation, dem Programm „AngioCalc“ (<http://www.angiocalc.com>) oder dem von uns verwendeten Programm „AngioSuite“.

Bei „AngioCalc“ kann zwischen kugelförmigen (spheric), ellipsoiden und bilobulären Aneurysmen gewählt werden. Das Programm errechnet dann das Volumen jeweils entweder alleine mit Angabe des Durchmessers für kugelförmige Aneurysmen, Höhe, Breite und Tiefe für ellipsoide Aneurysmen, oder zwei Durchmessern und der Höhe für bilobuläre Aneurysmen. Wenn man bedenkt, wie irregulär intrakranielle Aneurysmen mitunter geformt sein können, so leuchtet ein, dass diese, von vielen Autoren verwendete Bestimmungsform, trotz mehrerer Messwerte nur grob stimmt.

In „AngioSuite“ wird dieses Problem teilweise gelöst: Die Querschnittsfläche wird mit dieser Software nicht allein durch Berücksichtigung von Breite und Höhe, sondern durch eine genaue Flächenbestimmung unter Würdigung komplexer Formen festgestellt. Die Tiefe als dritte Dimension wird allerdings wie auch bei „AngioCalc“ einfach hinzugerechnet. Daher ist es nicht gleichgültig welche Ansicht des Aneurysmas zuerst betrachtet wird. **Abb. 34** illustriert, wie es, je nachdem welches Bild zur Bestimmung der Fläche verwendet wird, zu unterschiedlichen Volumenergebnissen kommen kann. Zur Flächenbestimmung sollte daher immer die komplexere Ansicht gewählt werden.



**Abb. 34:** Illustrierung der Grundidee und Problematik der Volumenbestimmung mittels AngioSuite; Die zuerst gewählte Ebene wird zur Flächenbestimmung genutzt, bei der rechtwinklig dazu stehenden Ebene wird dann nur noch der horizontale Durchmesser, also die Tiefe des Aneurysmas berücksichtigt. Wird die komplexere Ansicht zur Flächenbestimmung verwendet, so ist das Ergebnis tendenziell realistischer (**A**). Wird hingegen andersrum vorgegangen (**B**), so stellt sich erstens die Frage, welches Maß als „Tiefe“ gelten soll (1 oder 2), zweitens entstehen ungenauere Ergebnisse (bei 1 ergibt sich ein zu kleines Volumen, in 2 ein deutlich zu großes);

In einer Untersuchung die die verschiedenen Volumenbestimmungsmethoden gegenüberstellte [153], erwies sich die Volumenbestimmung mittels „AngioSuite“ als am zuverlässigsten und vergleichsweise genau (mittlere Volumenabweichung 2,2% (range -8,2% bis +7%)). Geometrische Volumenberechnung („AngioCalc“) ergab eine mittlere Volumenabweichung von 11,3% (range -12,5 bis 34%), also ein überschätztes Aneurysmavolumen und folglich geringere PD-Werte. Ein Workstation integriertes 3D Rekonstruktionstool unterschätze das Aneurysmavolumen im Schnitt mit einer mittleren Volumenabweichung von -9,8% (range -29,1 bis +2,3%) [153]. Die Studie zeigt, dass die Bestimmung des Aneurysmavolumens und die daraus resultierende Packungsdichte mitunter schwer zu bestimmen ist und außerdem größeren Schwankungen unterliegen kann [153].

Um zusätzlich einen möglichst adäquaten Volumen- und PD-Wert zu ermitteln, wurde grundsätzlich bei jedem Aneurysma zweimal das Volumen mittels „AngioSuite“ bestimmt wobei eine Gegenkontrolle durch einen erfahrenen Interventionalisten erfolgte. Beim Vergleich mit anderen Studien sollte aber beachtet werden, mit welcher Methode die Aneurysmavolumina ermittelt wurden, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten bzw. um dort genannte Werte richtig einordnen zu können.

Unterm Strich bleibt die Volumenbestimmung vergleichsweise ungenau. Packungsdichten von unterschiedlichen Autoren einfach hintergrundlos zu vergleichen ist aus oben genannten Gründen nicht zu empfehlen. Zu bedenken ist auch, dass kleine Aneurysmen deutlich schneller und einfacher dicht zu packen sind. Packungsdichte ist also nicht gleich Packungsdichte und

muss unter anderem in Bezug zur Aneurysmamorhologie gesetzt werden.

Auch wenn die Bestimmung der Packungsdichte nicht unproblematisch ist, ist sie doch eine maßgebliche Größe, die vielfach verwandt wird und den technischen Interventionserfolg abbildet. Ihn alleine ohne Zusammenhang als Vorhersagewert zu verwenden würde der Komplexität der Sache jedoch nicht gerecht.

## 5.4 Möglicher Benefit durch P400

Laut der Firma Penumbra bietet das PC400 System eine Reihe von Vorteilen wobei im Mittelpunkt eine höhere erzielbare Packungsdichte unter Verwendung weniger Coils pro Aneurysma steht. Daraus resultierend soll das System sowohl schneller, mit korrelierend dazu geringerer Strahlenbelastung, als auch kosteneffektiver sein ([www.penumbrainc.com](http://www.penumbrainc.com)). Hierzu zitiert werden Studien mit zum Teil nur kleinen Fallzahlen welche den Schwerpunkt jeweils auf unterschiedliche Faktoren legen.

So wird sich beispielsweise speziell auf große Aneurysmen [154], kleine [155-157] oder weithalsige Aneurysmen [136] konzentriert. Bei letzterer Studie wurden 38 weithalsige Aneurysmen untersucht, wobei 15 ausschließlich mit Volumencoils behandelt wurden. Signifikant seltener musste in der Gruppe der Volumencoils Stent-assistiert gearbeitet werden. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit unseren Erkenntnissen (sowie anderen Studien [147, 158, 159]), nach welchen unter Verwendung von Volumencoils weder vermehrt noch seltener auf zusätzliche Devices nötig sind.

Sofern die nach Intervention erzielte Packungsdichte erhoben wurde, kamen alle bisherigen Studien zu dem Ergebnis, dass mit dem PC400 System signifikant höhere Packungsdichten erzielt werden können [146-149, 155, 157-161], wobei mittlere Packungsdichten von bis zu 53% beschrieben werden [149]. Mit einer mittleren PD von  $43.2 \pm 12.9$  (S1) bzw.  $42.2 \pm 10.0$  reihen sich unsere Ergebnisse gut in die vorliegende Literatur ein. Zu beachten ist, dass keine weitere Arbeitsgruppe „AngioSuite“ zur Volumenbestimmung der Aneurysmen verwendete, sofern die Autoren hierzu eine Angabe machten, wurde „AngioCalc“ benutzt [146-149, 159], sodass Vergleiche nur mit gewisser Einschränkung möglich sind.

Auch werden mitunter der Faktor Interventionsdauer und Kosten berücksichtigt. Über verkürzte Interventionszeiten und damit einhergehend weniger Strahlenbelastung für Patient und Operateur, sowie einer Kostenersparnis durch eine geringere Anzahl von notwendigen Coils, wird diskutiert [147, 158, 162]. Einige Studien haben diese Faktoren gesondert untersucht; sie ergaben kürzere Prozeduren [146-149], geringere Kosten [149, 159] und Strahlungsbelastung [149]. Die Kosten sowie die Durchleuchtungszeit wurden in unserer Arbeit nicht erhoben. Der oben bereits diskutierte Faktor Interventionsdauer ist bei divergenter Definition nicht mit vorliegenden anderen Studien vergleichbar. Hier wird meist das alleinige Füllen des Aneurysmasackes als Interventionsdauer gewertet, sodass insgesamt deutlich kürzere Interventionszeiten zustande kommen. So berichten beispielsweise Berge et al. eine Interventionsdauer von 29,8 min. für Volumencoils vs. 49,2 min. für konventionelle Coils [149], während wir auf Zeiten von 173,0 (VC) vs. 118,0 min (KC) kommen.

Sämtliche oben genannte Studien sowie auch die vorliegende Untersuchung dokumentieren einen sicheren Gebrauch des PC400 Systems.

Zum Teil werden auch schon Follow-up Daten geliefert. Die Ergebnisse sind auch hier vielversprechend: Es werden niedrige (z.T. 0% [157]) Nachbehandlungsraten und gleichbleibende oder verbesserte PROC- Werte im ersten FU nach 6 Monaten beschrieben [146, 148, 155-157]. Interessanterweise beobachten einige Autoren eine initial schlechtere Okklusion, die sich im FU aber verbessert und sprechen von einer progressiven Okklusion [148, 156]. Diese Beobachtung konnten wir nicht machen.

Noch erwartet werden die Ergebnisse einer groß angelegten Multicenterstudie gesponsert von Penumbra Inc. (ACE Studie: Study of the Penumbra Coil 400 System to Treat Aneurysm) aus den vereinigten Staaten, welche möglicherweise weiteren Informationsgewinn, vor allem auch ausreichende Langzeitdaten liefern soll (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01465841>).

Zusammenfassend scheint nach unseren Ergebnissen der größte Zugewinn, der durch den Gebrauch von Volumencoils entsteht, bedingt durch ihre Dicke/ ihr Eigenvolumen zu sein. Dank des größeren Kalibers gelingt es, insbesondere auch sehr große Aneurysmen vergleichsweise dicht zu packen. Dadurch entstehende höhere Packungsdichten schützen wahrscheinlich vor Coilkompaktierungen und Rezidiven und relativieren damit eine vielfach diskutierte Schwachstelle des endovaskulären Therapieansatzes. Die aktuelle Datenlage legt außerdem nahe, dass das Einsatzgebiet der PC400 nicht zwangsweise allein auf Giant-Aneurysmen beschränkt ist, sondern dass sie unter anderem auch in kleinen, weithalsigen oder solchen Aneurysmen, die aufgrund einer Teilthrombosierung besonders schwer suffizient zu füllen sind, eine sichere und sinnvolle Alternative zu konventionellen Coils darstellen könnte.

Der unserer Ansicht nach wichtigste Schwachpunkt des PC400 Systems ist wohl der Mikrokatheter PXSlim. Mit einem äußeren distalen Durchmesser von 2,6 F hat er ein vergleichsweise starkes Kaliber. Er führt, wie bereits besprochen mitunter zu Sondierungsschwierigkeiten (und als Folge dessen zu potenziellem Materialwechsel und Zeitverlust), und erfordert dazu aufgrund des etwas anderen Handlings gewisse Übung. Bemerkenswert ist, dass dieser unserer Ansicht nach wichtige Faktor in anderen Arbeiten nicht zur Sprache kommt beziehungsweise diskutiert wird.

## 5.5 Kritik an der eigenen Arbeit

Wie wohl jede Studie, so hat auch unsere Arbeit gewisse Limitationen, die beleuchtet und verstanden werden müssen, um aus den Ergebnissen die richtigen Schlüsse zu ziehen.

### 5.5.1 Auswahl der Fälle und Einteilung von Gruppen

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die Patienten wurden nicht randomisiert. Die Entscheidung, ob Patienten interventionell oder primär neurochirurgisch behandelt werden sollten, wurde im interdisziplinären Dialog zwischen Neuroradiologen und Neurochirurgen festgelegt.

Die Einteilung in VC und KC, also die Entscheidung, ob ein Aneurysma konventionell oder mittels Volumencoils behandelt werden sollte, lag beim Operateur und war abhängig von diversen objektiven Faktoren wie beispielsweise der Aneurysmagröße, war allerdings vermutlich auch beeinflusst von der allgemeinen und subjektiven Einschätzung des durchführenden Arztes. Als weitere Limitationen sind die von uns gewählten Ein- und Ausschlusskriterien zu nennen. Wir schlossen Fälle, die zusätzlich mit Flow-Diverter behandelt wurden aus, während jene mit Ballonremodelling oder Stent-assistiertem Coiling eingeschlossen wurden. Der Ausschluss letzterer Aneurysmen hätte die Fallzahl deutlich verringert; wir haben uns aus diesem Grund dagegen entschieden. Letztlich hat sich das als richtig erwiesen; so konnten wir zeigen, dass es bezüglich zusätzlicher Devices (Stent-assistiertes Coiling oder Remodelling-Technik) keinen Unterschied zwischen VC und KC gab. Außerdem ausgeschlossen wurden jene Fälle mit nicht kalibriertem Bildmaterial, da hier wichtige Werte wie Aneurysmagröße, Volumina und Packungsdichten nicht erhoben werden konnten.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde auch eine Analyse durchgeführt, bei der Aneurysmen mit einem Durchmesser unter 7 mm ausgeschlossen wurden. Durch diesen Vorgang gingen zwar Fälle verloren, was die Aussagekraft einer Arbeit naturgemäß schwächt; diese Analyse wurde aber ganz bewusst durchgeführt, um eine validere Aussage über VC im Vergleich zu KC zu treffen. Kleine Aneurysmen wurden insgesamt weniger häufig mit Volumencoils behandelt, sodass ein Ungleichgewicht zwischen VC und KC in Bezug auf Aneurysmagröße entstanden ist (s.o.). Da kleine Aneurysmen im Allgemeinen leichter und dichter zu packen sind als große, entstand ein Missverhältnis der Gruppen zuungunsten von VC, was auch nicht dadurch ausgeglichen werden konnte, dass Aneurysmen kleiner 7 mm

ausgeschlossen wurden (S2). Die Ungleichheit der Gruppen muss bei Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Des Weiteren kann diskutiert werden, ob Interventionen bei denen gemischte Coils, also konventionelle und Volumencoils zum Einsatz kamen, zur Experimentalgruppe VC gezählt werden dürfen. Von 27 Fällen waren 11 „gemischt“ behandelt worden. Der Grund weshalb die gemischten Fälle hinzugezählt wurden besteht darin, dass es sich in der Regel lediglich um ein „(neck)-finishing“ mittels konventioneller Coils handelte, der Hauptanteil des Aneurysmas jedoch mittels Volumencoils gefüllt wurde. Es ist daher sicherlich vertretbar, sie der VC-Gruppe zuzurechnen. Trotzdem geht das mit einer gewissen Ungenauigkeit einher, die deswegen hier erwähnt werden soll. Sie spiegelt auf der anderen Seite jedoch auch den praktischen klinischen Gebrauch der PC400 wider. Bei dem erklärten Ziel, ein intrakranielles Aneurysma möglichst komplett und dicht zu füllen, kann es eben zu einer Konstellation kommen, in der noch eine sehr kleine Coil die Aneurysmaokklusion komplettieren muss, während eine Volumencoil in dem kleinen Aneurysmarest keinen Platz mehr gefunden hätte. Zuletzt soll noch die generelle Fallzahl zur Sprache kommen. Das Neuro-Kopf-Zentrum liefert zwar sicherlich für Deutschland vergleichsweise hohe Fallzahlen. Dennoch, da diverse Aneurysmen ausgeschlossen werden mussten, sinkt die Größe des Untersuchungskollektives maßgeblich und damit die Aussagekraft der erhobenen Daten, wobei das dennoch erreichte Signifikanzniveau für sich spricht.

Zuletzt müssen insbesondere die mitunter fehlenden Follow-up Daten kritisiert werden.

Durch das Herunterkorrigieren der Fallzahl konnten einige, vielleicht auch interessante Aspekte, nicht verglichen werden. Bei deutlich höheren Fallzahlen hätten beispielsweise Aspekte wie Aneurysmalokalisation, Gebrauch von additionalen Stents und oder Remodellingballons oder der genaue Typus der konventionellen Coils gegebenenfalls statistisch relevante Ergebnisse ergeben.

### **5.5.2 Erhobene Daten**

Zu kritisieren ist auch die hier verwendete, bereits diskutierte Definition der Interventionsdauer, welche als Zeit zwischen dem ersten Bild der ersten und dem letzten Bild der letzten DSA-Serie festgelegt wurde. Dadurch, dass viele Arbeiten mit unterschiedlichen Definitionen arbeiten, ist eine Vergleichbarkeit nicht oder nur eingeschränkt gegeben. Stärke und Schwäche unserer Definition ist, dass auch Faktoren wie Sondierungsschwierigkeiten, Materialwechsel, Anästhesieschwierigkeiten, Gebrauch von zusätzlichen Devices etc. mit ins Gewicht fallen. So

kann auf der einen Seite eine Aussage über den allgemeinen Zeitaufwand getroffen werden, also gemittelt über verschiedenste interventionelle Vorgehensweisen, auf der anderen Seite spielen in diese Zeit eine Fülle von möglichen Störfaktoren ein, die die Zuordnung zu einer bestimmten Vorgehensweise schwierig bis unmöglich macht. Ferner muss bei der von uns gewählten Zeitdefinition bedacht werden, dass die Dauer falsch lang ausgewiesen wird, wenn mehr als ein Aneurysma behandelt wurde, die dokumentierte Interventionsdauer folglich zu lang ist.

Das Problem der Volumenbestimmung (s.o.) ist nach wie vor nicht gänzlich gelöst und begrenzt die Aussagekraft unserer Ergebnisse. Zum einen können die Packungsdichten aus verschiedenen Studien nur bedingt verglichen werden, weil mit unterschiedlichen Methoden gemessen wird. Zum anderen bleibt auch die nach aktuellem Verständnis beste [153] derzeit verfügbare Methode zur Vermessung des Aneurysmavolumens bzw. die Angabe der Packungsdichte mittels AngioSuite mit Fehlern behaftet. Der Komplexität einiger Aneurysmen kann man nur bedingt gerecht werden (s.o.). Wir haben versucht dieser Ungenauigkeit entgegenzuwirken, indem wir zum einen jedes Aneurysmavolumen unabhängig voneinander doppelt bestimmt und den Mittelwert errechnet haben. Darüber hinaus wurde immer die „komplexere Ansicht“ des Aneurysmas zur Flächenbestimmung genutzt. Wenngleich eine exaktere Volumenangabe mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln nicht möglich war, so glauben wir doch, bestmöglich gemessen zu haben. Die Kenntnis dieser Schwachstelle, die auch allen anderen Arbeiten immanent ist, ist die Voraussetzung für eine adäquate Einordnung jedweder Volumen- und PD- Daten.

Hinzu kommen einige nicht ganz objektive Daten, nämlich die DNR (Dome-Neck-Ratio) und die MRRC (Modified Raymond Roy Classification). Die Problematik der DNR wurde bereits diskutiert. Die MRRC (siehe **Abb. 11**, S. 27), ist zwar klar definiert, jedoch gibt es sicherlich streitbare Fälle, in denen beispielsweise ein MRRC I oder II festgelegt werden könnte.

Zuletzt ist, wie bereits oben erwähnt das Fehlen einiger Follow-up Daten zu bemängeln. In 150 von 260 Fällen lagen Follow-up Untersuchungen vor, wobei der Zeitraum zwischen erster Intervention und FU im Mittel 6 Monate betrug.

Fehlende Werte trotz sorgfältigem Follow-up Schema am Neuro-Kopf-Zentrum könnten mitunter der Tatsache zu schulden sein, dass einige Patienten fürs Aneurysmacoiling zwar das Klinikum Rechts der Isar als erfahrenes Zentrum aufsuchen, die Nachsorge jedoch zum Teil anderorts durchgeführt wird.

### 5.5.3 Fehlende Daten

Einige Daten wurden nicht erhoben, wären rückblickend aber von Interesse gewesen. Klinische Information fehlen in unserer Arbeit gänzlich. Es gibt keine Informationen über den klinischen Zustand des Patienten, weder unmittelbar, post interventionem, noch im (Langzeit-) Verlauf. Zumindest der Tod von Patienten oder der mRS (modified Rankin Score) hätte in Zusammenarbeit mit den Kollegen aus der Neurologie erfasst werden können und hätte in einigen Fällen lückenhafte Follow-up Daten erklären können; schließlich stehen Langzeitergebnisse aus.

Naturngemäß fehlen diese, da sie schlichtweg noch nicht erhoben werden können. Mit Blick in die Zukunft erscheint es aber lohnend, die angelegte Datenbank weiter zu pflegen um zu gegebener Zeit rückblickend Aussagen zum technischen Langzeiterfolg treffen zu können.

Wenngleich wir unsere Definition der Interventionsdauer sinnvoll und richtig finden, so wäre die zusätzliche Angabe der „Coilingdauer“ (pro Aneurysma) (statt unsere „Interventionsdauer“) rückblickend lohnend gewesen. So wäre eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien gewährleistet, und das Problem der falsch hohen Interventionsdauer bei Behandlung mehrerer Aneurysmen pro Intervention wäre behoben.

Von Interesse wäre neben der Interventionsdauer auch das Dosis-Flächen-Produkt um die applizierte Strahlendosis zu quantifizieren, auch weil eine mutmaßlich geringere Strahlendosis als potentieller Vorteil des PC400 Systems vom Hersteller gehandelt wird und zum Teil auch gezeigt wurde [149].

Zuletzt hätten noch der finanzielle Faktor miteinbezogen werden können, besonders, weil andere Arbeiten zu diesem Thema sowie Penumbra selbst eben diesen berücksichtigen und als Argument für die PC400 verwenden. Sicherlich wäre interessant gewesen, ob auch wir einen wirtschaftlichen Benefit beobachten.

## 6. Zusammenfassung

Volumencoils wurden mit dem Ziel entwickelt, die Okklusion intrakranieller Aneurysmen zu verbessern und basieren auf der Grundidee, durch ein höheres Coileigenvolumen bessere Packungsdichten zu erzielen und damit dem Auftreten von Coilkompaktierung und Rezidiven entgegen zu wirken. Vorangegangene Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass Volumencoils im Vergleich zu herkömmlichen Platinspiralen gleichermaßen sicher angewendet werden können. Umfassende Subgruppenanalysen und Follow-up-Daten fehlen jedoch.

In der vorliegenden monozentrischen und retrospektiven Arbeit wurden die Effizienz und Sicherheit des PC400 Systems überprüft und diese mit konventionellen Coils verglichen.

Untersucht wurden 260 Aneurysmen bei 233 Patienten, wobei bei 37 Aneurysmen das PC400 System zum Einsatz kam (Experimentalgruppe VC), während die übrigen 223 mit herkömmlichen Coils behandelt wurden (Kontrollgruppe KC). Follow-up Daten nach 6 Monaten lagen bei insgesamt 150 Aneurysmen vor. Nicht eingeschlossen wurden jene Aneurysmen, die bereits vorbehandelt waren oder solche, die mittels Flow Diverter, flüssigem Embolisat oder WEB-Device ausgeschaltet wurden. Erhoben wurden Aneurysmakriterien wie Größe, Volumen, DNR (Dome-Neck-Ratio), Halsweite, Lokalisation, periprozedurale Kriterien wie Interventionsdauer, technische Parameter, Komplikationsraten sowie die Packungsdichte nach Intervention und der MRRC (Modified Raymond Roy Classification). Sofern vorhanden, wurden im Follow-up der MRRC, Coilkompaktierungen und Rezidive dokumentiert.

Mittels Volumencoils behandelte Aneurysmen hatten höhere Volumina (218,9 vs. 47,1 mm<sup>3</sup>, p<0,001), weitere Hälse (3,0 vs. 2,5mm, p=0,005) und eine größere DNR (2,0 vs. 1,6, p=0,001) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es konnten höhere mittlere Packungsdichten erzielt werden (43,2% vs. 34,4%, p<0,001; Aneurysmen ≥7mm 42,2% vs. 27,8%, p<0,001). Im Follow-up konnten geringere Rezidiv- und Coilkompaktierungsraten (14,3% v. 40,5%, p=0,046; 23,8% vs. 64,3%) bei Aneurysmen ≥ 7mm beobachtet werden.

Das PC400 System erwies sich als sicher und effektiv in der Behandlung intrakranieller Aneurysmen. Auch bei technisch anspruchsvollen Aneurysmen konnten mit den Volumencoils höhere Packungsdichten erzielt werden, ferner zeigte sich auch im Follow-up eine niedrigere

Coilkompaktierungs- und Rezidivrate.

Somit kann das PC 400 System insbesondere bei großen und Giant-Aneurysmen, bei denen Coilkompaktierungen und Rezidive häufig sind, eine sinnvolle Alternative bzw. Ergänzung zu konventionellen Coils darstellen.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

2D	<i>zweidimensional</i>
3D	<i>dreidimensional</i>
A1	<i>Arteria cerebri anterior (proximal der Arteria communicans anterior)</i>
A2	<i>Arteria cerebri anterior (distal der Arteria communicans anterior)</i>
Abb.	<i>Abbildung</i>
ACOM	<i>Arteria communicans anterior</i>
AICA	<i>Arteria anterior inferior cerebelli</i>
AV-Durafistel	<i>Arteriovenöse Durafistel</i>
AVM	<i>Arteriovenöse Malformation</i>
BAtip	<i>Spitze der Arteria basilaris</i>
BAttr	<i>Stamm der Arteria basilaris</i>
ca.	<i>circa</i>
CA	<i>Kalifornien</i>
cCT	<i>kraniale Computertomographie</i>
CE-	<i>kontrastverstärkt</i>
cEEG	<i>kontinuierliche Elektroenzephalografie</i>
cMRT	<i>kraniale Magnetresonanztomographie</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTA	<i>Computertomographangiographie</i>
DCI	<i>delayed cerebral ischemia; verspätete zerebrale Ischämie</i>
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
DMSO	<i>Dimethyl sulfoxid</i>
DNR	<i>Dome-Neck-Ratio</i>
DSA	<i>Digitale Subtraktionsangiographie</i>
EVAL	<i>Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer</i>
EVD	<i>externe Ventrikeldrainage</i>
FD	<i>Flow-Diverter</i>
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz</i>
FU	<i>Follow-up</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
GDC	<i>Guglielmi Detachable Coil</i>
h	<i>Stunde</i>
HEMA	<i>Hydroxyethylmetacrylat</i>
HH	<i>Hunt und Hess</i>
ICA	<i>Arteria carotis interna</i>
ICAbif	<i>Arteria carotis interna (Bifurkation)</i>
ICAc	<i>Arteria carotis interna, pars cavernosa</i>
ICAchor	<i>Arteria carotis interna, pars choroidea</i>
ICAo	<i>Arteria carotis interna, pars ophthalmica</i>
ICAp	<i>Arteria carotis interna, pars petrosa</i>
ICB	<i>Intrazerebrale Blutung</i>
ISAT	<i>International Subarachnoid Aneurysm Trial</i>
ISUIA	<i>International Study of unruptured intracranial Aneurysms</i>
IVB	<i>Intraventriculäre Blutung</i>
KC	<i>Kontrollgruppe mit konventionellen Coils</i>
KM	<i>Kontrastmittel</i>
LP	<i>Liquorpunktion</i>
M1	<i>Arteria cerebri media, pars sphenoidalis</i>
M2	<i>Arteria cerebri media, pars insularis, opercularis und terminalis</i>
mA	<i>Miliampere</i>
MCA	<i>Arteria cerebri media (Bifurkation)</i>

mD	<i>maximaler Durchmesser</i>
MDCTA	<i>Multidetector Computed Tomographic Angiography (Multidetektor CT-Angiographie)</i>
mg	<i>Milligramm</i>
mm	<i>Millimeter</i>
mmHg	<i>Millimeter-Quecksilbersäule</i>
MRA	<i>Magnetresonanzangiographie</i>
MRI	<i>Klinikum rechts der Isar (Medizin rechts der Isar)</i>
MRRC	<i>Modified Raymond-Roy classification</i>
mRS.	<i>modified Rankin Score</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
ms	<i>Millisekunde(n)</i>
n	<i>Fallzahl</i>
NKZ	<i>NeuroKopfZentrum</i>
p	<i>P-Wert</i>
P1	<i>Arteria cerebri posterior, präkommunikales Segment</i>
P2	<i>Arteria cerebri posterior, postkommunikales Segment</i>
PAO	<i>parent artery occlusion</i>
PCOM	<i>Arteria communicans posterior</i>
PD	<i>Packungsdichte, packing density</i>
PD	<i>Protonendichte</i>
PED	<i>Pipeline Embolization Device</i>
PGLA	<i>polyglycolic acid</i>
PICA	<i>Arteria cerebelli inferior posterior</i>
PKD	<i>Polyzystische Nierenerkrankung</i>
POD	<i>Para-Operational-Device</i>
RROC	<i>Raymond-Roy occlusion classification</i>
S1	<i>Subgruppe 1</i>
S2	<i>Subgruppe 2</i>
SAB	<i>Subarachnoidalblutung</i>
SDH	<i>Subduralblutung</i>
SG	<i>Stromgebiet</i>
s.g.	<i>so genannt</i>
s.u.	<i>siehe unten</i>
SHT	<i>Schädel-Hirn-Trauma</i>
SUCA	<i>Arteria superior cerebelli</i>
TE	<i>Echozeit</i>
TGFβ	<i>transforming growth factor beta</i>
TOF-MRA	<i>Time-of-Flight-Magnetresonanzangiographie</i>
TR	<i>Repetitionszeit</i>
UIA	<i>Unrupturiertes intrakranielles Aneurysma</i>
VA	<i>Arteria vertebralis</i>
VC	<i>Experimentalgruppe, Volumencoils</i>
vs.	<i>versus</i>
WEB	<i>Woven Endobridge Device</i>
WFNS	<i>World Federation of Neurological Surgeons</i>
z.T.	<i>zum Teil</i>

## 8. Literaturliste

1. Kaesmacher, J., et al., *Volume versus standard coils in the treatment of intracranial aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2016. **8**(10): p. 1034-40.
2. Böcker, W., et al., *Pathologie* Vol. 4. 2008, München: Elsevier GmbH.
3. Linn, J., M. Wiesmann, and H. Brückmann, *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. 1st ed. 2011, Berlin: Springer Verlag.
4. Schievink, W.I., *Intracranial Aneurysms*. New England Journal of Medicine 1997. **336**: p. 28-40.
5. William E. Stehbens, *Etiology of intracranial berry aneurysms*. Journal of Neurosurgery, 1989. **70**(6): p. 823-831.
6. Hacke, W., *Neurologie*. 2016, Heidelberg: Springer.
7. Winn, H.R., J. Taylor, and D.L. Kaiser *Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms*. Stroke, 1983. **14**, 121.
8. Choi, I.S. and C. David, *Giant intracranial aneurysms: development, clinical presentation and treatment*. European Journal of Radiology, 2003. **46**(3): p. 178-194.
9. Piepgras, D.G., V.G. Khurana, and J.P. Whisnant, *Ruptured giant intracranial aneurysms. Part II. A retrospective analysis of timing and outcome of surgical treatment*. J Neurosurg, 1998. **88**: p. 430-435.
10. Wang, B., et al., *Endovascular embolization is applicable for large and giant intracranial aneurysms: experience in one center with long-term angiographic follow-up*. Acta Radiol, 2015. **56**(1): p. 105-13.
11. Dhomne, S.R., C; Shrivastava, M, Sidhartha, W; Limaye, U, *Endovascular management of ruptured cerebral mycotic aneurysms*. British Journal of Neurosurgery, 2008. **22**(1): p. 46-52.
12. Sundaram, C., et al., *Intracranial mycotic aneurysm due to Aspergillus species*. J Clin Neurosci, 2007. **14**(9): p. 882-6.
13. Ducruet, A.H., ZL; Zacharia, BE, et al., *Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review*. Neurosurg Rev, 2010. **33**(1): p. 37-45.
14. Bonneville, F., N. Sourour, and A. Biondi, *Intracranial Aneurysms: an Overview*. Neuroimaging Clinics of North America, 2006. **16**(3): p. 371-382.
15. Dodel, R. and T. Klockgether, *Roter Faden Neurologie*. Vol. 1. 2010, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
16. Krams, M., et al., *Pathologie*. 2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
17. Shiue, I., et al., *Modifiable lifestyle behaviours account for most cases of subarachnoid haemorrhage: a population-based case-control study in Australia*. J Neurol Sci, 2012. **313**: p. 92-94.
18. Stehbens, W., *Aetiology of cerebral aneurysms*. Lancet 1981(2): p. 524-525.
19. Kayeme, K.S., M; Hazama, F, *Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis*. Stroke, 1984. **15**: p. 846-850.
20. Edwards, A. and G.W. Taylor, *Ehlers-Danlos syndrome with vertebral artery aneurysms*. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1969. **62**: p. 734-35.
21. Schievink, W.I., *Marfan syndrome and intracranial aneurysms*. Stroke, 1999. **30**: p. 2767-68.
22. Yasargil, M.G. and R.D. Smith, *Association of middle cerebral artery anomalies with saccular aneurysms and moyamoya disease* Surg Neurol, 1976. **6**: p. 39-43.

23. Maher, C.O., et al., *Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia* Stroke, 2001. **32**: p. 877-82.
24. Chapman, A.B., D. Rubinstein, and R. Hughes, *Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease*. New England Journal of Medicine, 1992. **237**: p. 916-20.
25. Gibbs, G.F., J.r. Huston, and Q. Qian, *Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. Kidney International, 2004. **65**: p. 1621-27.
26. Nieuwkamp, D.J.S., L. E.; Algra, A.; Linn, F. H.; de Rooij, N.K.; Rinkel, G.J.E., *Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex and region: a meta-analysis*. Lancet Neurology, 2009. **8**: p. 635-42.
27. Linn, F.H.H., et al., *Incidence of Subarachnoid Hemorrhage, Role of Region, Year, and Rate of Computed Tomography: A Meta-Analysis*. Stroke, 1996. **27**: p. 625-629.
28. *S1 Leitlinie Subarachnoidalblutung*. 2012.
29. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1365-72.
30. Masuhr, K.F. and M. Neumann, *Duale Reihe Neurologie*. Vol. 6. 2007, Stuttgart: Thieme Verlag.
31. Schünke, M., E. Schulte, and U. Schumacher, *Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie* Vol. 2. 2006: Georg Thieme Verlag.
32. Sitzer, M. and H. Steinmetz, *Lehrbuch Neurologie*. 1st ed. 2011, München: Elsevier GmbH.
33. van Heuven, A.W., et al., *Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale*. Stroke, 2008. **39**(4): p. 1347-8.
34. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. David, *Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning*. Neurosurgery, 1980. **6**(1).
35. Reiser, M., F.P. Kuhn, and J. Debus, *Duale Reihe Radiologie*. 3rd ed. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
36. Spallone, A.G., FM, *Hydrocephalus following aneurysmal SAH*. Zentralblatt für Neurochirurgie, 1983. **44**: p. 141-150.
37. Walcott, B.P., et al., *Incidence, Timing and Predictors of Delayed Shunting for Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Neurocritical Care, 2015. **23**(1): p. 54-8.
38. Zaidi, H.A., et al., *Long-term functional outcomes and predictors of shunt-dependent hydrocephalus after treatment of ruptured intracranial aneurysms in the BRAT trial: revisiting the clip vs coil debate*. Neurosurgery, 2015. **76**(5): p. 608-13.
39. de Oliveira, J.G., J. Beck, and A. Raabe, *Risk of Shunt-dependent Hydrocephalus after Occlusion of Ruptured Intracranial Aneurysms by Surgical Clipping or Endovascular Coiling: A Single-institution Series and Meta-analysis*. Neurosurgery, 2008. **63**(6).
40. Lopes, D., et al., *Intracranial Stents in SAH Cases*. Endovascular Today, 2010. **9**(8): p. 62-64.
41. Rubinstein, A.A., G. Lanzino, and E.F. Wijdicks, *Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Lancet Neurology, 2010. **9**(5): p. 504-19.

42. Busl, K.M. and T.P. Bleck, *Neurogenic Pulmonary Edema*. Crit Care Med., 2015. **2015**(43): p. 8.
43. Dreier, J.P., *The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease*. Nat Med, 2011. **17**(4): p. 439-47.
44. Dorhout Mees, S.M., et al., *Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. J Neurol, 2012. **259**(4): p. 679-83.
45. Feigin, V.L., et al., *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review*. Lancet Neurology, 2009. **8**(4): p. 355-69.
46. Goel, G., et al., *A decade after International Subarachnoid Aneurysm Trial: Coiling as a first choice treatment in the management of intracranial aneurysms - Technical feasibility and early management outcomes*. Asian J Neurosurg, 2014. **9**(3): p. 137-43.
47. Datar, S. and A.A. Rabinstein, *Postinterventional critical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Curr Opin Crit Care, 2017. **23**(2): p. 87-93.
48. Budohoski, K.P., et al., *The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(12): p. 1343-53.
49. Cossu, G., et al., *To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 628597.
50. Terpolilli, N.A., et al., *Are We Barking Up the Wrong Vessels?* Stroke, 2015. **46**(10): p. 3014-3019.
51. Kim, J.A., et al., *Epileptiform abnormalities predict delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage*. Clin. Neurophysiol., 2017.
52. Kondziella, D., et al., *Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Neurocritical Care, 2015. **22**(3): p. 450-61.
53. Foreman, B., *The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia*. J Clin Neurophysiol., 2016. **33**(3): p. 174-82.
54. Macdonald, R.L., *Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage*. Nature Reviews Neurology, 2013. **10**: p. 44-58.
55. Bonneville, F., N. Sourour, and A. Biondi, *Intracranial Aneurysms: an Overview*. Neuroimaging Clinics of North America, 2006. **16**: p. 371-382.
56. Investigators, U.J., *The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(26): p. 2474-82.
57. Weishaupt, D., V.D. Köchli, and B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?* 7th ed. 2014, Berlin: Springer-Verlag.
58. Brown, R.D. and J.P. Broderick, *Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(4): p. 393-404.
59. Hoh, B.L.C., A.C.; Raminov, J.D.; Pryor, J.C.; Carter, B.S., Ogilvy, C.S., *Results of a prospective protocol of computed tomographic angiography in place of catheter angiography as the only diagnostic and pretreatment planning study for cerebral aneurysms by a combined neurovascular team*. Neurosurgery, 2004. **54**(6): p. 1392-40.
60. Si, S., *Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique*. Acta Radiol, 1953. **39**(5): p. 368-76.
61. Guglielmi, G., *History of Endovascular Endosaccular Occlusion of Brain Aneurysms: 1965-1990*. Interventional Neuroradiology, 2007. **13**: p. 217-224.

62. Luessenhop, A.J. and A.C. Velasquez, *Observations on the tolerance of the intracranial arteries to catheterization*. J Neurosurg, 1964. **21**: p. 85-91.
63. Frei, E.H., et al., *The POD and its applications*. Medical Research Engineering Journal, 1966. **5**(4): p. 11-8.
64. Yodh, S.B., et al., *A new magnet system for 'intravascular navigation'*. Medical and biological engineering, 1968. **6**(2): p. 143-147.
65. Driller, J., et al., *Development and use of the POD catheter in the cerebral vascular system*. Medical Research Engineering, 1969. **8**(4): p. 11-6.
66. Montgomery, D.B., J.R. Hale, and N.T. Pierce, *A magnetically guided catheter system for intracranial use in man*. IEEE Transactions on Magnetics, 1970. **6**: p. 374-375.
67. Cares, H.L., J.R. Hale, and D.B. Montgomery, *Laboratory experience with a magnetically guided intravascular catheter system*. J Neurosurg, 1973. **38**: p. 145-154.
68. Hilal, S.K., W.J. Michelsen, and J. Driller, *Magnetically guided devices for vascular exploration and treatment. Laboratory and clinical investigations*. Radiology, 1974. **113**: p. 529-450.
69. Engelson, E.T., *Catheter for guide-wire tracking*. 1988, Google Patents.
70. Serbinenko, F.A., *Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels*. J Neurosurg, 1974. **41**: p. 125-145.
71. Debrun, G., et al., *Inflatable and released balloon technique experimentation in dog -- application in man*. Neuroradiology, 1975. **9**(5): p. 267-71.
72. Hieshima, G.B., V.S. Grinnell, and C.M. Mehringer, *A detachable balloon for therapeutic transcatheter occlusions*. Radiology, 1981. **138**(1): p. 227-8.
73. Guglielmi, G., *The beginning and the evolution of the endovascular treatment of intracranial aneurysms: from the first catheterization of brain arteries to the new stents*. J Neurointerv Surg, 2009. **1**(53-55).
74. Taki, W., et al., *Selection and combination of various endovascular techniques in the treatment of giant aneurysms*. J Neurosurg, 1992. **77**: p. 37-42.
75. Romodanov, A.P. and V.I. Shcheglov, *Intravascular occlusion of saccular aneurysms of the cerebral arteries by means of a detachable balloon catheter*, in *Advances and technical standards in neurosurgery*, H. Krayenbuhl, Editor. 1982, Springer Berlin Heidelberg New York. p. 25-48.
76. Higashida, R.T., et al., *Treatment of intracranial aneurysms with preservation of the parent vessel: results of percutaneous balloon embolization in 84 patients*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(4): p. 633-40.
77. Byrne, J.V., et al., *The Nature of Thrombosis Induced by Platinum and Tungsten Coils in Saccular Aneurysm*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**: p. 29-33.
78. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 1-7.
79. Hilal, S.K., A.G. Khandji, and R.W. Solomon, *Obliteration of intracranial aneurysms with pre-shaped highly thrombogenic coils*. Radiology, 1989. **173**: p. 250-7.
80. Hilal, S.K., A.G. Khandji, and T.L. Chi, *Synthetic fibre-coated platinum coils successfully used for endovascular treatment of arteriovenous malformations, aneurysms and direct arteriovenous fistulas of CNS*. Neuroradiology, 1988. **9**: p. 1030.
81. Pierot, L. and A.K. Wakhloo, *Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status*. Stroke, 2013. **44**(7): p. 2046-54.

82. Quasar Grunwald, I., et al., *Influence of coil geometry on intra-aneurysmal packing density: evaluation of a new primary wind technology*. Vasc Endovascular Surg, 2010. **44**(4): p. 289-93.
83. Wakhloo, A.K., et al., *Complex-shaped platinum coils for brain aneurysms: higher packing density, improved biomechanical stability, and midterm angiographic outcome*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(7): p. 1395-400.
84. Fargen, K.M., B.L. Hoh, and J. Mocco, *Techniques for Cerebral Aneurysm Treatment*. Endovascular Today, 2010. **9**(8): p. 46-51.
85. Ecker, R.D. and L.R. Guterman, *Update on Currently Available Bioactive Coils*. Endovascular Today, 2005. **4**(7): p. 48-52.
86. Murayama, Y., et al., *Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study*. Stroke, 2003. **34**(8): p. 2031-7.
87. Kallmes, D.F. and N.H. Fujiwara, *New Expandable Hydrogel-Platinum Coil Hybrid Device for Aneurysm Embolization*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**: p. 1580-1588.
88. Cloft, H.J., *HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) Study: Periprocedural Results*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**: p. 289-292.
89. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 8-14.
90. Scott, R.B., et al., *Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. Stroke, 2010. **41**(8): p. 1743-7.
91. Molyneux, A., *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*. The Lancet, 2002. **360**(9342): p. 1267-1274.
92. Molyneux, A.J., et al., *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, 2005. **366**(9488): p. 809-817.
93. Molyneux, A.J., et al., *The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. The Lancet, 2015. **385**(9969): p. 691-697.
94. Mitha, A.P. and C.S. Ogilvy, *ISAT: coiling or clipping for unruptured intracranial aneurysms?* Lancet Neurology, 2005. **4**(12): p. 791-2.
95. Carter, B.S., *ISAT subgroups: is aneurysm clipping better for some patients?* Neurosurgery, 2008. **63**(6): p. 14.
96. Harbaugh, R.E., R.C. Heros, and M.N. Hadley, *More on ISAT*. Lancet Neurology, 2003. **1**(361): p. 783-4.
97. Heros, R.C., *International Subarachnoid Aneurysm Trial analysis*. J Neurosurg, 2008. **108**(3): p. 433-5.
98. Javadpour, M., *ISAT: Will the results stand the test of time?* British Journal of Neurosurgery, 2007. **21**(1): p. 7-8.
99. Murphy, K., *ISAT and ISUIA: the impact on informed consent*. Tech Vasc Interv Radiol, 2005. **8**(3): p. 106-7.
100. Islak, C., *The retreatment: indications, technique and results*. Eur J Radiol, 2013. **82**(10): p. 1659-64.

101. Campi, A., et al., *Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. Stroke, 2007. **38**: p. 1538-44.
102. Tsutsumi, K., et al., *Risk of Aneurysm Recurrence in Patients With Clipped Cerebral Aneurysms: Results of Long-Term Follow-Up Angiographic*. Stroke, 2001. **32**: p. 1191-1194.
103. Giannotta, S.L. and N.S. Litofsky, *Reoperative management of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1995. **83**: p. 387-393.
104. Lin, T., A.T. Fox, and G.G. Drake, *Regrowth of aneurysm sacs from residual neck following aneurysm clipping*. J Neurosurg, 1989. **70**(556-560).
105. Sakaki, T., et al., *Recurrence of ICA-PCoA aneurysms after neck clipping*. J Neurosurg, 1994. **80**(58-63).
106. Mascitelli, J.R., et al., *Predictors of treatment failure following coil embolization of intracranial aneurysms*. J Clin Neurosci, 2015. **22**(8): p. 1275-81.
107. Grunwald, I.Q., et al., *Different factors influence recanalisation rate after coiling in ruptured and unruptured intracranial aneurysms*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2013. **12**(2): p. 228-32.
108. Korja, M., *ISAT: end of the debate on coiling versus clipping?* The Lancet, 2015. **385**(9984): p. 2250-2251.
109. Stapleton, C.J., et al., *Validation of the Modified Raymond-Roy classification for intracranial aneurysms treated with coil embolization*. J Neurointerv Surg, 2015.
110. Mascitelli, J.R., et al., *An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(7): p. 496-502.
111. Wiebers, D.O., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. The Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-110.
112. Li, H., et al., *Treatment of giant/large internal carotid aneurysms: parent artery occlusion or stent-assisted coiling*. Int J Neurosci, 2016. **126**(1): p. 46-52.
113. Cheng, X.Q., et al., *Cerebral Hemodynamic Evaluation of Parent Artery Occlusion for Giant Intracranial Aneurysm in Patients who Tolerated Balloon Test Occlusion: Two Case Reports*. Turk Neurosurg, 2015. **25**(6): p. 959-62.
114. Swearingen, B. and R.C. Heros, *Fatal rupture of a thrombosed giant basilar artery aneurysm*. Surg Neurol, 1985. **23**(3): p. 299-302.
115. Khurana, V.G., D.G. Piepgras, and J.P. Whisnant, *Ruptured giant intracranial aneurysms. Part I. A study of rebleeding*. J Neurosurg, 1998. **88**: p. 425-429.
116. Sadik, A.R., G.N. Budzilovich, and K. Shulman, *Giant Aneurysm of Middle Cerebral Artery: a Case Report*. J Neurosurg, 1965. **22**: p. 177-81.
117. Lawton, M.T. and R.F. Spetzler, *Management strategies for giant intracranial aneurysms*. Contemp Neurosurg, 1994. **16**.
118. Michael, W.F., *Posterior fossa aneurysms simulating tumours*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1974. **37**: p. 218-223.
119. Ferns, S.P., et al., *Coiling of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review on Initial Occlusion and Reopening and Retreatment Rates*. Stroke, 2009. **40**: p. 523-529.
120. Mordasini, P., et al., *Endovascular treatment of posterior circulation cerebral aneurysms by using Guglielmi detachable coil: a 10-year single-center experience with special regard to technical development*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(7): p. 1732-8.

121. Gruber, A., et al., *Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single-center experience.* Neurosurgery, 1999. **45**(4): p. 793-803.
122. Li, M.H., et al., *Angiographic Follow-Up of Cerebral Aneurysms treated with Guglielmi Detachable Coils: An Analysis of 162 Cases with 173 Aneurysms.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**: p. 1107-12.
123. Mohammadian, R., et al., *Endovascular treatment of very small and very large ruptured aneurysms of the anterior cerebral circulation: a single-center experience.* Cerebrovasc Dis, 2013. **35**(3): p. 235-40.
124. Sluzewski, M., et al., *Coiling of Very Large or Giant Cerebral Aneurysms: Long-Term Clinical and Serial Angiographic Results.* AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**: p. 257-262.
125. Leng, B., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with detachable coils: correlation between aneurysm volume, packing, and angiographic recurrence.* J Neurointerv Surg, 2014. **6**(8): p. 595-9.
126. van Rooij, W.J. and M. Sluzewski, *Coiling of Very Large and Giant Basilar Tip Aneurysms: Midterm Clinical and Angiographic Results* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**: p. 1405-08.
127. Ferns, S.P., et al., *Late adverse events in coiled ruptured aneurysms with incomplete occlusion at 6-month angiographic follow-up.* AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(3): p. 464-9.
128. van Rooij, W.J. and M. Sluzewski, *Endovascular treatment of large and giant aneurysms.* AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(1): p. 12-8.
129. *S1 Leitlinie Unruptierte intrakranielle Aneurysmen.* 2012.
130. Slob, M.J., M. Sluzewski, and W.J. van Rooij, *The relation between packing and reopening in coiled intracranial aneurysms: a prospective study.* Neuroradiology, 2005. **47**(12): p. 942-5.
131. Lindgren, A.E., et al., *Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort.* Stroke, 2016. **47**(5): p. 1219-26.
132. Piotin, M. and R. Blanc, *Balloons and stents in the endovascular treatment of cerebral aneurysms: vascular anatomy remodeled.* Front Neurol, 2014. **5**: p. 41.
133. Ding, Y.H., et al., *The Woven EndoBridge: a new aneurysm occlusion device.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(3): p. 607-11.
134. Guterman, L.R., *Treating Wide-Neck Intracranial Aneurysms.* Endovascular Today, 2005. **4**(7): p. 40-47.
135. Song, J.H., et al., *Angiographic Results of Wide-Necked intracranial Aneurysms Treated with Coil Embolization: A Single Center Experience.* Journal of Korean Neurosurgical Society, 2015. **57**(4): p. 250-257.
136. Villwock, M., et al., *The penumbra coil 400 system for treatment of wide-necked intracranial aneurysms: initial single-center experience.* Acta Neurochir Suppl, 2015. **120**: p. 191-5.
137. Ferns, S.P., et al., *Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates.* Stroke, 2009. **40**(8): p. e523-9.
138. Brilstra, E.H., et al., *Treatment of Intracranial Aneurysms by Embolization with coils: A Systematic Review.* Stroke, 1990. **30**: p. 470-476.
139. Levy, E., et al., *Rupture of intracranial aneurysms during endovascular coiling: management and outcomes.* Neurosurgery, 2001. **49**(4): p. 807-11.
140. Henkes, H., et al., *Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results.* Neurosurgery, 2004. **54**(2): p. 268-5.

141. Alexander, M.J., et al., *Management of intraprocedural arterial thrombus in cerebral aneurysms embolization with abciximab: technical case report*. Neurosurgery, 2002. **50**(4): p. 901-2.
142. Koebbe, C.J., et al., *Intraarterial thrombolysis for thrombemboli associated with endovascular aneurysm coiling. Report of five cases*. Interv Neuroradiol, 2002. **8**(2): p. 151-8.
143. Mounayer, C., et al., *Intraarterial administration of Abciximab for thrombembolic events occurring during aneurysm coil placement*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(10): p. 2039-43.
144. Pierot, L., et al., *Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study*. Stroke, 2008. **39**(9): p. 2497-504.
145. Cognard, C., et al., *Results of embolization used as the first treatment choice in a consecutive nonselected population of ruptured aneurysms: clinical results of the Clarity GDC study*. Neurosurgery, 2011. **69**(4): p. 837-41; discussion 842.
146. Patel, A., et al., *P-033 Aneurysm embolization treatment efficiency: comparing the penumbra coil 400TM system to conventional coils*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2012. **4**(Suppl 1): p. A38.1-A38.
147. Mascitelli, J.R., et al., *Initial experience with Penumbra Coil 400 versus standard coils in embolization of cerebral aneurysms: a retrospective review*. J Neurointerv Surg, 2013. **5**(6): p. 573-6.
148. Mascitelli, J.R., et al., *Analysis of early angiographic outcome using unique large diameter coils in comparison with standard coils in the embolization of cerebral aneurysms: a retrospective review*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(2): p. 126-30.
149. Berge, J., et al., *PC400 volumetric coils minimize radiation, reduce procedure time and optimize packing density during endovascular treatment in medium sized cerebral aneurysms*. J Neuroradiol, 2016. **43**(1): p. 37-42.
150. Yagi, K., et al., *Evaluation of Aneurysm Stability After Endovascular Embolization With Guglielmi Detachable Coils: Correlation Between Long-term Stability and Volume Embolization Ratio*. Neurologia medico-chirurgica, 2005. **45**: p. 561-566.
151. Sluzewski, M., et al., *Relation between Aneurysm Volume, Packing, and Compaction in 145 Cerebral Aneurysms Treated with Coils*. Radiology, 2004. **231**(3): p. 653-658.
152. Kai, Y., et al., *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, 2005. **56**(4): p. 785-92.
153. Woodward, K. and D.A. Forsberg, *AngioSuite: an accurate method to calculate aneurysm volumes and packing densities*. J Neurointerv Surg, 2013. **5 Suppl 3**: p. iii28-32.
154. Chaudry, I., et al., *E-037 Initial Multi-Centre Experience with the Penumbra PC 400 Detachable Coil in aneurysms 10 mm or greater*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2013. **5**(Suppl 2): p. A50.2-A50.
155. Baxter, B., et al., *P-001 Initial Multicentre Clinical Experience with Treating Small Aneurysms (<5mm) with the Penumbra PC400 Large Volume Coil: Improving the Treatment of Small Aneurysms at 4 High Volume US Centres*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2013. **5**(Suppl 2): p. A20.1-A20.
156. Kulcsar, Z., et al., *Safety and effectiveness of large volume coils in the treatment of small aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2016.

157. Baxter, B., et al., *O-024 The Ace Study Multicenter Experience: Safety and Effectiveness of using large volume Penumbra PC400 Coil and 0,025" Microkatheter in Treating Anterior communicating Artery Aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**: p. 13.
158. Milburn, J., et al., *E-021 Initial experience using the Penumbra Coil 400: comparison of aneurysm packing and coil efficiency*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2012. **4**(1).
159. Milburn, J., et al., *Initial experience using the Penumbra coil 400: comparison of aneurysm packing, cost effectiveness, and coil efficiency*. J Neurointerv Surg, 2014. **6**(2): p. 121-4.
160. Woo, H., D. Fiorella, and P. Han, *P-011 Preliminary results with a new volumetric-filling platinum coil, the penumbra coil 400*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2011. **3**(1).
161. Patel, A., et al., *E-040 Initial Multi-Centre Experience with the Penumbra PC 400 Detachable Coil*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2013. **5**(Suppl 2): p. A51.2-A51.
162. Chowdhary, A., *E-044 A Multicenter Case Review Study to Assess Radiation Exposure (CARE) in the Treatment of Intracranial Aneurysms with the Penumbra Coil 400*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2014. **6**(Suppl 1): p. A58.1-A58.