

Postinterventionelle Analyse
von Rupturprädiktoren und Risikofaktoren
hinsichtlich Rezidiventwicklung zerebraler Aneurysmen
nach endovasculärer Coilversorgung

Maximilian Michael Sukopp

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. apl. Prof. Dr. Maria Wostrack

Die Dissertation wurde am 17.02.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023 angenommen.

Teile der Promotion wurden bereits publiziert:

**Tobias Greve; Maximilian Sukopp; Maria Wostrack; Egon Burian;
Claus Zimmer; Benjamin Friedrich.**

Initial Raymond–Roy Occlusion Classification but not Packing Density Defines Risk for Recurrence after Aneurysm Coiling. Clin Neuroradiol. 2021;31(2):391-9 [1]

Gender-Erklärung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird folgend die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es sei darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
I. GRUNDLAGEN	2
1.1 Einleitung	2
1.2 Definitionen	3
1.2.1 Definition Aneurysma	3
1.2.2 Definition Subarachnoidalblutung	3
1.3 Epidemiologie	3
1.4 Aneurysmen	4
1.4.1 Ätiologie & Pathophysiologie	4
1.4.2 Lokalisation von Aneurysmen	6
1.4.3 Einteilung von Aneurysmen	7
1.4.4 Subarachnoidalblutung	8
1.5 Diagnostik	10
1.6 Aneurysma - Therapie	12
1.6.1 Indikationen	12
1.6.2 Basistherapie	12
1.6.3 Operatives Clipping	13
1.6.4 Endovasculäres Coiling	14
1.6.4.1 Verfahren	14
1.6.4.2 Behelfstechniken	16
1.6.4.3 Coil-Alternativen: WEB und Flowdiverter	17
1.6.5 Therapievergleich	17
1.6.6 Komplikationen der Coilingtherapie	18
1.6.7 Komplikationen einer Aneurysmaruptur	18
1.6.8 Nachsorge	19
1.7 Wissenschaftliche Fragestellung	19
II. METHODEN	21
2.1 Aufbau & Ziel der Studie	21
2.2 Zeitlicher Überblick	22
2.3 Datengrundlage	23
2.3.1 Dokumentation	24
2.3.2 Aneurysmataabelle	24
2.3.2.1 Demographische Daten	25
2.3.2.2 Parameter der Ersttherapie	25
2.3.2.3 Parameter der Nachsorge	33
2.4 Statistische Auswertung	35
2.4.1 Definition Aneurysmarezidiv	35
2.4.2 Ein-und Ausschlusskriterien	35
2.4.3 Analyseverfahren	36

III. ERGEBNISSE	38
3.1 Auswertung demographischer Daten	38
3.2 Auswertung des Rupturstatus	40
3.2.1 Lageverteilung	40
3.2.2 Biometrische Aneurysmadaten	40
3.2.3 Dauer der Intervention	41
3.2.4 Behelfstechnik	41
3.2.5 Packungsdichte und Coilanzahl	42
3.2.6 Postinterventioneller MRRC-Grad	42
3.2.7 Komplikationen	43
3.2.8 Zeitpunkt des Follow-Up's	43
3.2.9 Coilkompaktierung im Follow-Up	44
3.2.10 MRRC-Grad im Follow-Up	44
3.2.11 Dynamik des MRRC-Grads	44
3.3 Auswertung der Rezidiventwicklung	45
3.3.1 Maximale Halsweite	45
3.3.2 Maximaler Durchmesser und Volumen	45
3.3.3 Initialer MRRC-Grad	46
3.3.4 Packungsdichte und Coilanzahl	46
3.3.5 Lageverteilung	46
3.3.6 Weitere Merkmale der Rezidive	46
3.4 Binäre logistische Regression (BLR)	47
3.4.1 Ein- und Ausschluss	47
3.4.2 Ergebnisse der BLR	47
3.5 Dichotomisierung	48
3.5.1 Dichotomisierung der MRRC-Grade	48
3.5.2 Dichotomisierung des maximalen Durchmessers	49
 IV. DISKUSSION	 50
4.1 Diskussion demographischer Daten	50
4.2 Diskussion der Interventionsdaten	51
4.2.1 Lageverteilung	51
4.2.2 Behelfstechnik	51
4.2.3 Maximale Halsweite	52
4.2.4 Maximaler Durchmesser	53
4.2.5 Packungsdichte	54
4.2.6 Rupturstatus und initialer MRRC-Grad	55
4.3 Reflexion von Studienaufbau und Methoden	57
4.4 Schlussfolgerung der Reflexion	58
 V. ZUSAMMENFASSUNG	 59
 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	 60
TABELLENVERZEICHNIS	61
LITERATURVERZEICHNIS	62

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
BLR	Binäre Logistische Regressionsanalyse
(c)CT	Cranielle Computer-Tomographie
(c)MRT	Cranielle Magnet-Resonanz-Tomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
F	French (syn. Charrière), Maßeinheit, entspricht 1/3 mm
FD	Flow-Diverter
FU	Follow-Up, Nachuntersuchung
GDC	Guglielmi Detachable Coil
IQR	Interquartils-Ratio, Interquartils-Abstand
KI	Konfidenzintervall
MRI	München rechts der Isar, Universitätsklinikum
MRRC	Modifizierte Raymond-Roy-Klassifikation
NaCl	Natriumchlorid
OR	Odds-Ratio
PACS	Picture Archiving and Communication System
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
RROC	Raymond-Roy-Okklussions-Klassifikation
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standarddeviation, Standardabweichung
RIA	Ruptured Intracranial Aneurysm
RIS	Radiology Image System
ROC	Receiver Operating Characteristic
UIA	Unruptured Intracranial Aneurysm
TUM	Technische Universität München
WEB	Woven Endo Bridge
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

I. Grundlagen

1.1 EINLEITUNG

Die definitive Diagnose rupturierter oder unrupturierter, intrakranieller Gefäßaussackungen war lange Zeit nur post-mortem zu stellen. Heutzutage ist es möglich innerhalb weniger Minuten nicht-invasiv die Gefäße des Gehirns auf ihre Unversehrtheit zu überprüfen. Jahrzehnte der Forschung zur Akquise von Wissen und Erfahrung sowie wissenschaftlicher Austausch waren hierfür essenziell.

Die endovasculäre, intrazerebrale Aneurysmaokklusion mittels Coilschrauben zählt zu den Eingriffen in dem Gebiet der Neuroradiologie. Ob in elektiver Indikation zur Prävention oder notfallig bei rupturiertem Aneurysmasack, die Therapie stützt sich auf vorangegangene Datenerhebungen und deren kritischen Analyse, um den Patienten evidenzbasiert bestmöglich behandeln und beraten zu können. Nichtsdestotrotz treten bei einigen durch Coiling versorgten Gefäßaussackungen Reperfusionen des Lumens auf, was zu einer Größenprogression des Aneurysmas führen kann [2].

Zum aktuellen Zeitpunkt besteht allerdings keine eindeutige Klarheit, was zum Wiederauftreten solcher Rezidive führt, respektive, welche Faktoren hierbei eine signifikante Rolle spielen. Verschiedene Parameter, darunter der posttherapeutische Okklusionsgrad [3-6], die Packungsdichte [7-10] oder der Rupturstatus [3, 11, 12], wurden zahlreich beleuchtet, allerdings ohne eindeutigen Konsens.

Diese Dissertation beruht auf einer Sammlung verschiedenster fallbezogener Aneurysmadaten, welche eruiert und analysiert werden, um so zur Klärung dieser Frage beizutragen.

Der folgende Teil soll einen Überblick über Aneurysmata und deren potenzielle Folge, die Subarachnoidalblutung, verschaffen. Dabei wird vor allem auf Informationen eingegangen, deren Kenntnis die Grundlage zum Verständnis der vorliegenden Studie bildet. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf intrakraniellen Aneurysmata.

1.2 DEFINITIONEN

1.2.1 Definition Aneurysma

Das Wort „Aneurysma“ leitet sich aus dem altgriechischen Wort für „Aufweitung“ ab. In der Medizin bezieht sich dieser Begriff auf das vasculäre System, meist auf Arterien, und ist ein pathologischer, örtlich begrenzter sowie zeitlich permanenter Prozess.

Ätiologieabhängig können dabei verschiedene Arten unterschieden werden, was im Absatz 1.4.3 genauer ausgeführt wird. Generell kann jedes Blutgefäß betroffen sein.

Von der Ruptur der Aneurysmawand kann ein lebensbedrohlicher Zustand hervorgehen.

1.2.2 Definition Subarachnoidalblutung

Eine Subarachnoidalblutung, kurz SAB, ist eine akute intrakranielle, extrazerebrale Einblutung in den Subarachnoidalraum. Dieser wird hirnnah von der Pia Mater und hirnfern von der Arachnoidea gebildet und ist liquorgefüllt. Dort verlaufen die großen hirnversorgenden Gefäße. Die häufigste Ursache einer SAB sind Läsionen arterieller Aneurysmen dieser Gefäße. Mögliche Folgen können Kopfschmerz, ein ansteigender Hirndruck und Reizungen der intrakraniellen Strukturen sein, bis hin zu Bewusstseinsstörungen oder tödlichem Ausgang. Sie stellt deshalb eine akute Notsituation dar.

1.3 EPIDEMIOLOGIE

Intrakranielle Aneurysmata sind meist erworbene Phänomene. Bei jüngeren Patienten stellen sie eine Seltenheit dar, weswegen sie nicht als kongenitale Malformationen angesehen werden. Daraus ergeben sich folglich altersabhängige und mit den Lebensjahren steigende Prävalenzraten. Statistisch ergibt sich für intrakranielle Aneurysmata ohne spezielle Risikofaktoren eine gemittelte Prävalenz von 2,3 %. Errechnungsgrundlage hierbei waren nach Rinkel *et al.* [13] einerseits Angiographien zu Lebzeiten und andererseits posthume Autopsien. Circa 25-30 % der Aneurysma-Patienten leiden unter mehr als einer Gefäßaussackung [14].

Von einer generellen Rupturgefahr kann jedoch nicht gesprochen werden, da nur wenige Aneurysmen im Laufe eines Lebens rupturieren [15].

Quelle einer Subarachnoidalblutung ist wiederum in ca. 80 % der Fälle ein rupturiertes Aneurysma [14]. Deren Inzidenz wird in Mitteleuropa und USA auf 6-10 pro 100.000 Einwohner beziffert. Doppelt so hohe Inzidenzraten werden unter anderem in Finnland und

Japan beschrieben mit 20/100.000 Einwohner. In der Geschlechterverteilung zeigt sich ein leichter Überhang zum weiblichen Geschlecht. [16, 17]

Gemäß der Aneurysmenhäufigkeit differiert das Auftreten einer SAB auch innerhalb der Altersschichten. Der Altersgipfel liegt zwischen 45 und 60 Jahren, Kinder sind deutlich seltener betroffen.

Bleibt eine akute Blutung unbehandelt, resultiert daraus eine Mortalität von ca. 50 %. Wird sie zeitgerecht behandelt, reduziert sich die Mortalität auf knapp 33 %. Es versterben ca. 15-20 % der Betroffenen vor Erreichen des Krankenhauses. Tritt innerhalb der ersten zwei Wochen allerdings die mit 9-23 % bezifferte häufige Komplikation einer Nachblutung ein, steigt die Mortalität auf bis zu 80 %. [18]

Feigin *et al.* [19] schreiben der nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung eine 30 Tage – Letalität von 45 % zu.

Vollständigkeitshalber seien die nicht-aneurysmatische sowie die sekundäre Subarachnoidalblutung genannt, welche keinem Aneurysma entspringen und etwa 10-20 % aller nicht-traumatischen Blutungen im Subarachnoidalraum ausmachen. Inklusive der traumatischen SABs sind es ca. 20 %. [18]

Ist im Folgenden von Subarchnoidalblutungen die Rede, so beziehen sich diese auf primäre, d.h. von Aneurysmen ausgehende, Blutungen.

1.4 ANEURYSMEN

1.4.1 Ätiologie & Pathophysiologie

Generell ist erkennbar, dass sich eine Großzahl der Aneurysmen an oder noch typischer kurz nach einer Arterienverzweigung auffinden lassen. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die Strömungsverhältnisse des Blutes an dem Gefäßabgang. Der laminare Blutfluss wird durch eine Aufzweigung oder eine Gefäßeinengung unterbrochen. Es entstehen so distale Flussturbulenzen, welche eine konstante Kraftwirkung auf die umgebende Gefäßwand ausüben, was eine physiologische, chronische Entzündungsreaktion triggert. Daraus wiederum entwickelt sich ein umschriebenes, strukturelles Defizit der Gefäßwand. Es wird angenommen, dass diesem eine Komplementaktivierung zugrunde liegt, welche mangels Inhibitoren weiterführende Entzündungsprozesse aktiviert. [14]

Daraus resultieren strukturelle Umbauprozesse sowie eine Ausdünnung der Gefäßschichten im betroffenen Areal [20].

Um diese Pathophysiologie genauer zu beleuchten, wurde in einem Tierexperiment initial eine deutliche Schwellung und Auflockerung der Lamina elastica interna identifiziert, woran sich deren Atrophie anschloss [21]. Nachfolgend beobachtete man eine kontinuierliche Atrophie medialer Muskelschichten, wohingegen die Adventitia zunehmend fibrosierte. Schlussendlich zeigte sich, dass sowohl das Endothel als auch die Muskelzellschicht bei bestimmten Arten exakt am Aneurysmarand endeten und die Aneurysmawand durchweg zellarm und bindegewebig durchsetzt war. [22]

Hinsichtlich prädiktiver Risikofaktoren konnten bislang unter anderem

- 1) eine hereditäre Komponente bezüglich Verwandten ersten Grades
- 2) arteriosklerotische Veränderungen
- 3) Rauchen
- 4) Alkoholkonsum
- 5) chronischer Bluthochdruck
- 6) polyzystische Nierenerkrankungen
- 7) traumatische Krafteinwirkung
- 8) inflammatorische Genesen
- 9) angeborene Bindegewebserkrankungen wie das Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom

in Verbindung mit dem Auftreten von Aneurysmata gebracht werden. [14, 18]

Die aufgeführten Risikofaktoren lassen sich größtenteils direkt auf eine Einengung des Arterienlumens oder eine veränderte Arterienwandstruktur zurückführen:

Mit dem Rauchverhalten ist auch die Arteriosklerose verbunden, welche intravasal zur Gefäßverengung führt. Eine perivasale Kompression ist durch Tumore, Fibrosierungen oder Entzündungen möglich [23]. Der Zusammenhang zwischen der traumatischen Krafteinwirkung und der Aneurysmaentstehung erklärt sich durch Scherkräfte, die eine Intimaläsion hervorrufen. Dies kann zu einer Dissektion mit anschließendem Aneurysma oder Entzündungsreaktionen führen. Die Faktoren Alkoholkonsum und chronischer Hypertonus gehen weiterführend auch mit Endothel- und tiefergehenden Gefäßwandschädigungen einher. Eine Mykosen-zentrierte Ätiologie ist dagegen sehr selten und stellt sich meist als Begleiterkrankung bakterieller Infektionen dar, wie beispielsweise der Syphilis [14].

1.4.2 Lokalisation von Aneurysmen

Die Blutversorgung des Gehirns wird von vier Arterien gewährleistet (vgl. Abbildung 1). Zwei Arteriae carotides internae und zwei sich zur Arteria basilaris vereinigende Arteriae vertebrae bilden im Subarachnoidalraum den Circulus willisii, von dem wiederum zwei Arteriae cerebri anteriores, zwei Arteriae cerebri mediae und zwei Arteriae cerebri posteriores abgehen. Die Arteria communicans anterior und posterior verbinden die beiden Kreishälften, sodass Minderperfusionen durch kollaterale Gefäße kompensiert werden können.

Hinsichtlich der prozentualen Häufigkeit, mit welcher die Hirngefäße von Aneurysmen betroffen sind, ergibt sich folgende gemittelte Verteilung [24]:

Vordere Circulation =	30 % - Arteria cerebri anterior & Arteria communicans anterior
	25 % - Arteria carotis interna & Arteria communicans posterior
	20 % - Arteria cerebri media
Hintere Circulation =	10 % - Arteria basilaris
	5 % - Arteria vertebralis & Arteria inferior posterior cerebelli

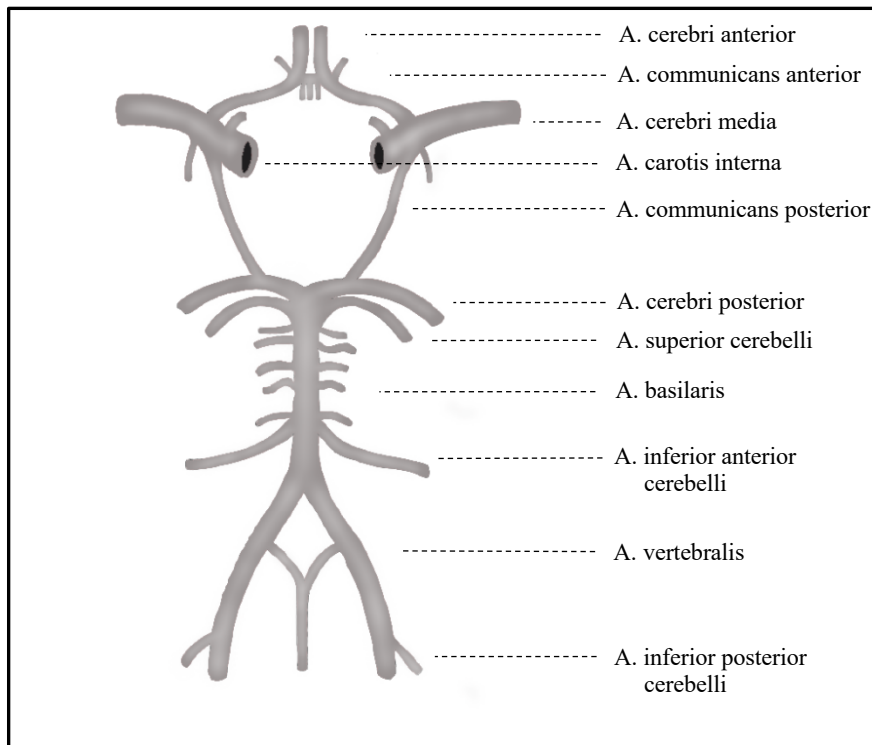


Abbildung 1: Intrakranielle Blutversorgung durch den Circulus Willisii.

1.4.3 Einteilung von Aneurysmen

Zahlreiche Kriterien können genutzt werden, um Aneurysmata zu klassifizieren. Neben der chronologischen Unterscheidung (Erstaneurysma, Zweitaneurysma, etc.) ist primär die Symptomatik bzw. Asymptomatik relevant. Hier werden inzidentelle, also meist im Rahmen von Untersuchungen zufällig entdeckte Aneurysmen, von klinisch symptomatischen unterschieden, welche sich wiederum in unrupturiert und rupturiert untergliedern. Letztere führen zu einer Subarachnoidalblutung. [25]

Durch bildgebende Verfahren ist es ebenso möglich die Morphologie der Aneurysmen zu unterscheiden. Das Aneurysma sacciforme beschreibt eine eher sackförmige, exzentrische Ausweitung am Gefäß. Dort lassen sich des Weiteren eine Basis, ein Durchmesser sowie eine Apex definieren. Dies ist die klassische und häufigste Form. Das Aneurysma fusiforme ist eine eher gleichförmige, spindelförmige oder geschlängelte Weitung, wie schematisch Abbildung 2 zeigt. [26]

Diese beiden beschriebenen, die sacciforme und die fusiforme Aneurysmakonfiguration, fallen in die histologische Kategorie der Aneurysmata vera, übersetzt „echte Aneurysmen“. Kennzeichnend ist bei Betrachtung unter dem Mikroskop eine erhaltene Dreischichtung der Aneurysmawand [26].

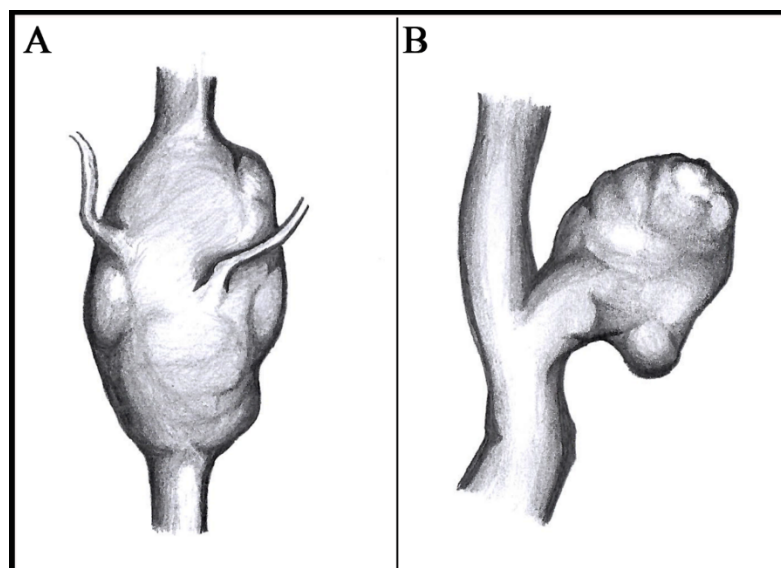


Abbildung 2: Aneurysmaformen. Das fusiforme Aneurysma (A) und sakkuläre Aneurysma (B) [27].

Dem gegenüber steht das Aneurysma spurium. Dieses wird oft mit „falsch“ oder „Pseudoaneurysma“ übersetzt. Es entsteht meist traumatisch durch eine Läsion der Intima, der sich ein nach perivasal ausbreitendes Hämatom anschließt. Persistiert eine Verbindung von intraluminal zum Hämatom, so kleidet sich die entstandene Bluthöhle mit Endothel aus und das Hämatom wird bindegewebig umkapselt [28].

Im klinischen Alltag tritt ein Aneurysma spurium ungefähr in 4,5 % der Fälle nach Femoralarterienpunktionen im Rahmen von Angiographien auf. Aber auch anderweitige Operationen oder entzündliche Umbauprozesse mit Gefäßbeteiligung können die Bildung eines Pseudoaneurysmas provozieren. [26]

Der dritte histologische Oberbegriff nimmt eine Mittelstellung zwischen dem echten und dem falschen Aneurysma ein und ist das Aneurysma dissecans. Hierbei muss nicht zwingend eine deutliche Gefäßerweiterung entstehen. Zu den Ursachen zählt auch eine Intimaläsion, wie sie zum Teil bei Angiographien und Gefäßzugängen als Komplikation beschrieben ist, welche aber auch akzidentell oder nach starker Scherwirkung am Gefäß auftritt. Das Blut hat hierdurch Zugang zur Tunica media und breitet sich dort infiltrierend aus. So kommt es zur Ablösung der Media und Adventitia von der Intima und es bildet sich ein neues, sogenanntes „falsches“ Lumen. Das ursprüngliche Lumen des Gefäßes leidet unter der verdrängenden Wirkung dieser Neubildung und es können sich hämodynamische und thrombembolische Folgekomplikationen ergeben. [26]

1.4.4 Subarachnoidalblutung

Erreichen zerebrale Aneurysmata in der durch die Schädelknochen begrenzte Höhle eine gewisse Größe, so können abhängig von Lokalisation spezifische Symptome auftreten. Besteht z.B. enge Nachbarschaft zu einem Hirnnerven, kann dieser ausfallen und die SAB so klinisch in Erscheinung treten. Neben der Kompression basaler, neuronaler Hirnregionen sind vor allem Läsionen des zweiten Hirnnervens, des Nervus opticus, und des dritten Hirnnervens, des Nervus oculomotorius, typische Folgen einer aneurysmatischen SAB. [14]

Sogenannte Giant-Aneurysma, deren Durchmesser über 25 mm sind, können bedingt durch ihre raumeinnehmende Dimension den intrakraniellen Normdruck beim Erwachsenen auf bis zu 15 mmHg im Mittel heben und eine Hirndrucksymptomatik initiieren [14]. Der Patient klagt hierbei zu Beginn über Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen, in fortgeschrittenen Stadien können Vigilanz- und Bewusstseinsstörungen bis hin zur Lähmung des Atemantriebs eintreten [29].

Charakteristisch für die Ruptur steht das schlagartige, sehr starke Kopfschmerzereignis, umgangssprachlich „Vernichtungskopfschmerz“ genannt, erklärbar durch einen rasanten Hirndruckanstieg. In Einzelfällen kann ein Prodrom auftreten – eine wenige Tage bis Wochen vorausgegangene, kleinere Kopfschmerzepisode, das „warning leak“. Oft parallel beobachtet werden vegetative Reaktionen, darunter eine starke Übelkeit, Nausea, Schweißausbrüche bis hin zur rekurrierenden Bewusstseinstörung. Diese erklären sich durch den abnehmenden zerebralen Blutfluss und Perfusionsdruck. Auch hier können weitere fokale Neurologien oder Hirnnervenläsionen auftreten. Ein positives Lasègue- oder Brudzinski-Zeichen sprechen dabei für einen Meningismus, ausgelöst durch eine Reizung des Blutes auf die Hirnhäute. [18]

Bezüglich der Risikofaktoren einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wird vermutet, dass die größte Korrelation mit einer genetischen Disposition besteht. Patienten, die in ihrer Familienhistorie auf Verwandte ersten Grades mit Subarachnoidalblutungen verweisen können, besitzen signifikant häufiger Aneurysmata [30]. Weitere Risikofaktoren gleichen denen der allgemeinen Aneurysma-Risikofaktoren. Es zeigt sich allerdings auch eine Rupturhäufigkeit von 1,2 % pro Jahr, wenn die drei Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie und positive Familienanamnese gemeinsam bestehen [31].

Histopathologisch können die Umbauvorgänge, die vom stabilen Aneurysma bis hin zur erhöhten Rupturgefahr führen, analysiert werden. Im Vergleich zu unrupturierten Aneurysmen weisen die rupturierten charakteristische Wandveränderungen auf. Diese bestehen aus einem Endothelschaden, einem Remodelling der Zellstruktur, doch insbesondere aus einer Einwanderung von Makrophagen und einem gegenläufigen Rückgang von Leiomyozyten mit Matrixproteinen im Sinne einer Entzündungsreaktion. Dem schließt sich eine Ausdünnung mit Wandschwächung an, sodass die Rupturgefahr stark ansteigt. [32]

Die Blutungsursache für die perimesencephale, basale SAB, welche meist venöser Natur ist, und für die kortikale, fokal-begrenzte SAB mit zugrundeliegendem Vasokonstriktionssyndrom oder Amyloidangiopathie ist typischerweise nur schwer identifizierbar [33]. Allerdings müssen hier dieselben Komplikationen bedacht werden [17].

1.5 DIAGNOSTIK

Geht aus der familiären Anamnese hervor, dass der Patient zwei oder mehr erstgradige Angehörige mit Aneurysmabefunden oder SAB-Geschehen hat oder selbst an einer polyzystischen Nierenerkrankung leidet, so sollte ein Screening erfolgen. Inzidenzielle Aneurysmen werden häufig zufällig im Rahmen von anderen Untersuchungen entdeckt. Hieran schließt sich weitere, bildgebende Diagnostik an. Gemäß der aktuellen S1-Leitlinie sollte als Methode dabei eine MR-Angiographie gewählt werden. Gemeinsam mit der CT-Angiographie besitzt die MR-Angiographie eine Spezifität und Sensitivität von über 70 %, welche mit der Aneurysmagröße ansteigt. Im Sinne der Strahlenhygiene ist bei Verfügbarkeit beider Modalitäten der Kernspintomograph vorzuziehen. [34]

Der präklinische Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung sollte hingegen notfällig behandelt werden. 5-10 % dieser Blutungen werden initial von Ärzten übersehen. Zeigt ein Patient die typischen Symptome einer SAB, sollte dieser umgehend stationär aufgenommen und überwacht werden. Zeitnah muss die Klassifikation nach Hunt & Hess und nach WFNS erfolgen. Die Verdachtsdiagnose muss anschließend in einer primären craniellen Computertomographie (cCT) evaluiert werden. Im Vergleich zu einer craniellen Magnet-Ressonanz-Tomographie (cMRT) mit entsprechend gewichteten Sequenzen erreicht sie zwar eine vergleichbare Sensitivität von über 95 %, doch bringt die Computertomographie den Vorteil der Schnelligkeit und einfachen Verfügbarkeit mit sich. [35]

Liefert die initiale Bildgebung nun keinen eindeutigen Befund, so sollte sich bei dringendem Verdacht eine Lumbalpunktion anschließen [17]. Allerdings gilt es hierbei wesentliche Aspekte zu berücksichtigen. Der Nachweis einer SAB mittels Lumbalpunktion drückt sich durch einen xanthochromen Liquorüberstand aus. Das bei der Hämolyse von Blut entstehende Oxyhämoglobin und Bilirubin sind für die trübe Färbung des sonst klaren Liquors verantwortlich. Bei 10-20 % der Punktionen jedoch mengt sich iatrogen Punktionsblut bei, weshalb sie einerseits von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden sollte und andererseits frühestens 4 Stunden nach dem initialen Kopfschmerzereignis stattfinden sollte. Anschließend lässt sich die SAB über ungefähr 2 Wochen im Liquor nachweisen. [35]

An einen positiven SAB-Befund im CT oder MRT sollten sich die Detektion und gegebenenfalls die Behandlung des auslösenden Aneurysmas anschließen. Der Goldstandard hierfür ist die Angiographie. Unter Röntgendurchleuchtung wird dabei arteriell punktiert (meist die Arteria femoralis communis) und ein Draht-Katheter-System eingebracht, worüber die Gefäße mit Hilfe von Kontrastmittel dargestellt werden können. Auch kann dabei therapeutisch vorgegangen werden. Das Kapitel 1.7.4 führt hierzu weitere Details an.



Abbildung 3: Digitale Subtraktionsangiographie eines Aneurysmas der A. cerebri media links.

1.6 ANEURYSMA - THERAPIE

1.6.1 Indikationen

Es besteht heutzutage keine generelle Indikation ein Aneurysma zu therapieren. Die aktuellste Leitlinie aus dem Jahr 2012 [17] unterteilt die unrupturierten Aneurysmen in asymptomatisch, symptomatisch und additional. Als „additional“ bezeichnet man unrupturierte Aneurysmen, die neben einem bereits rupturierten bestehen.

Wird ein inzidenzielles Aneurysma, von dem keinerlei Klinik ausgeht, diagnostiziert, so wird für gewöhnlich geraten, das weitere Prozedere von dessen Größe abhängig zu machen. Aneurysmen der vorderen Zirkulation, die einen maximalen Durchmesser von 7 mm unterschreiten, bedürfen nicht generell einer Therapie. Eine enge Verlaufskontrolle wird mittels MR-Angiographie empfohlen. Dies wird unter anderem mit einem geringen 5-Jahres-Ruptur-Risiko begründet [36]. Aneurysmen der hinteren Zirkulation werden unabhängig von ihrer Größe behandelt wie solche mit einem 7 mm-Durchmesser oder mehr [17]. Für sie gilt eine Behandlungsempfehlung, da die statistische 5-Jahres-Rupturwahrscheinlichkeit 2 % überschreitet [37]. Therapiert werden sollten auch jene Aneurysmen, die unrupturiert, jedoch zeitgleich mit einer SAB-Blutung detektiert werden. Symptomatische Aneurysmen jeder Größe und Lokalisation bedürfen ebenso einer Intervention. Renommiertere, wissenschaftsbasierte Scores sind der UIATS oder der PHASE-Score, welche dem Neuroradiologen anhand weiterer Merkmale wie Alter, Risikofaktoren oder Herkunft Prognosen über die Rupturwahrscheinlichkeit liefern [36, 38].

Rupturierte Aneurysmen leiten direkt in eine Notfalltherapie ein [17]. Dies ergibt sich aus den Komplikationen und der hohen Nachblutungsrate von 9-23 % innerhalb der ersten zwei Wochen und deren hohe Mortalität [39-43].

1.6.2 Basistherapie

Generell ist eine Reduktion der modifizierbaren Risikofaktoren für alle Aneurysmenträger primär indiziert. Die Therapie der Subarachnoidalblutung muss umgehend nach Erhebung der Verdachtsdiagnose „SAB“ initiiert werden. Neben der Neuroprotektion, welche aus der korrekten Einstellung von Körpertemperatur, Blutzuckerwert und Serumnatrium besteht, sollte auf strenge Bettruhe und ausreichend Antiemetika und Laxantien geachtet werden, um weitere Anstiege des Hirndrucks zu vermeiden. Dem schließt sich eine adäquate Einstellung des mittleren Blutdrucks an. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die DGN, nennt einen Richtwert von 60 – 90 mmHg [17].

Bestätigt sich nach durchgeführter Diagnostik nun der Verdacht auf eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung, obliegt es den Behandlern, die definitive Behandlungsmethode einzuleiten. Es haben sich zwei Therapieoptionen etabliert: das operative Clipping und die endovasculäre Aneurysmaokklusion. Diese werden auch bei der elektiven Ausschaltung nicht-rupturierter Aneurysmen angewandt [17].

1.6.3 Operatives Clipping

Im Operationssetting wird dabei das Aneurysma unter dem Mikroskop dargestellt und mit einem oder mehreren Gefäßclips, meist aus Titan, verschlossen. Das Aneurysma-tragende Hirngefäß bleibt dabei perfundiert. Durch Jahrzehnte der technischen Weiterentwicklung kann heutzutage bei vielen Patienten ein individueller, optimierter Operationszugang geplant werden. Moderne Zentren verfügen über eine präzise, bildgebungsbasierte 3D-Navigation, die intraoperativ angewendet werden kann.

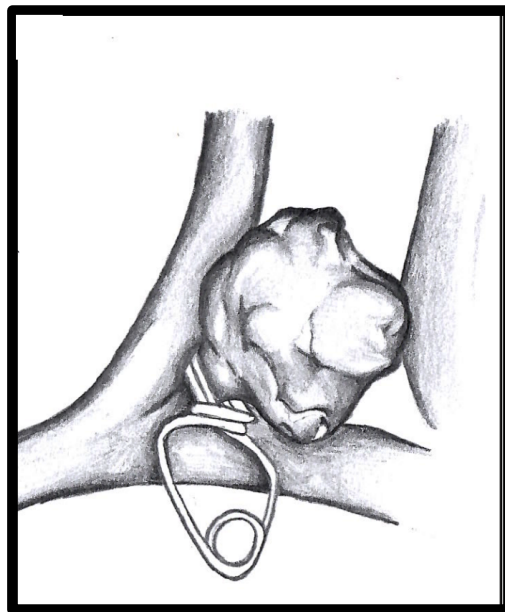


Abbildung 4: Darstellung eines Clippings eines Aneurysmas der A. communicans anterior [27].

Zu den Risiken zählen neben denen der Vollnarkose auch eine Gefäßruptur mit einhergehendem Blutverlust oder eine Stenosierung des Gefäßasts. Ist intraoperativ ein vollständiger, optimaler Sitz des Clips am Aneurysmahals nicht möglich, können andere Behelfstechniken wie das Wrapping (siehe Abbildung 5), was das stabilisierende Umwickeln

des Aneurysmas mit körpereigenem Bindegewebe bezeichnet, oder das Trapping, wobei der Gefäßabschnitt bei ausreichender Kollateralisierung mittels Ballons oder Clips vom Kreislauf isoliert wird, angewandt werden. Bei etwaigem Zweifel am erfolgreichen Operationsergebnis ist eine Kontrollangiographie indiziert und wertvoll. [44]

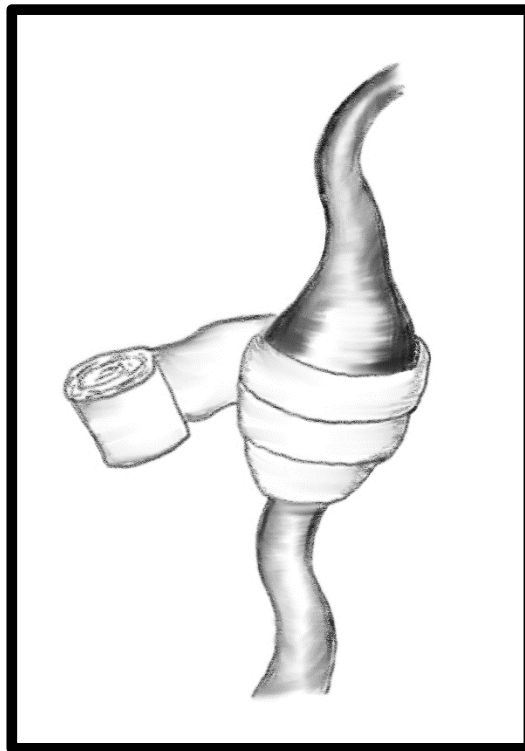


Abbildung 5: Darstellung eines Wrappings eines fusiformen Aneurysmas.

1.6.4 Endovasculäres Coiling

1.6.4.1 Verfahren

Dem operativen Clipping steht die endovasculäre Aneurysma-Okklusion gegenüber. Die dabei meistverwendete Methode ist das Coiling.

Im Jahre 1990 führte der italienische Neurochirurg Dr. Guido Guglielmi die erste Behandlung eines Aneurysmas mittels kleiner, geknäulter Drahtschlingen durch. Patentiert legte dieser sog. Guglielmi-Detachable-Coil, GDC, den Grundstein für die lange Erfolgsgeschichte dieses Verfahrens. 1995 wurde der GDC offiziell in Deutschland für den klinischen Alltag zugelassen. Am Ende eines Stahldrahtes aufgebracht, nimmt ein kurzes Stück Platindraht dank seiner Formgedächtnislegierung beim Schub aus einem Katheter seine ursprüngliche, gewundene

Form wieder an. Mittels niedriger Stromstärken kann das Knäul am Wunschort vom Draht abgelöst werden. [45, 46]

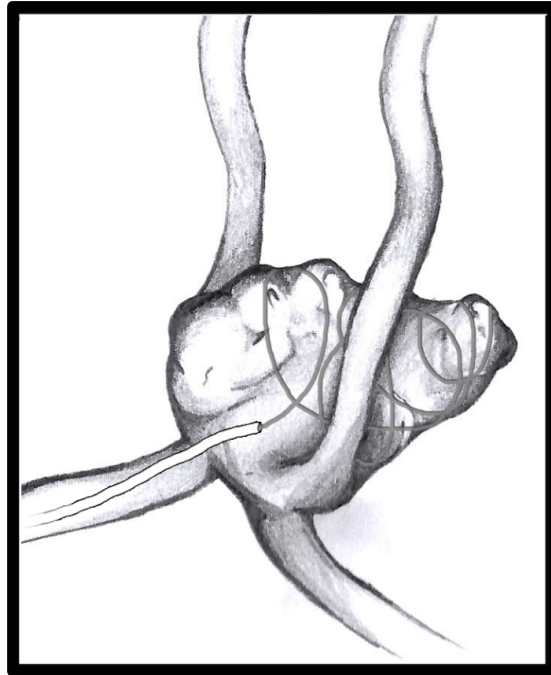


Abbildung 6: Darstellung der endovaskulären Coilingtherapie eines Aneurysmas der Arteria communicans anterior [27].

Am Beginn der Therapie steht die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Anästhesie, welche den Patienten in eine Vollnarkose versetzt. Nach Punktion einer Arterie, seltener einer Vene, wird unter Röntgendurchleuchtung mittels einer Schleuse, Kathetern und Drähten das Aneurysma aufgesucht und mit Coils aufgefüllt. Hämophysiologisch unterscheidet die Fachliteratur zwei Abläufe, die in der vollständigen Thrombosierung des Aneurysmasacks enden sollen:

- Der Kurzeffekt beginnt mit Einbringung der Metallspiral, die zu einer lokalen Stase des Blutflusses führen. Daraus resultiert eine Initiierung der Thrombosierungsreaktion. [47-49]

- Der Langzeiteffekt beinhaltet die langfristige Umwandlung des Thrombusmaterials in festes Bindegewebe und in Richtung des erhaltenen Blutflusses eine zunehmende Endothelialisierung am Aneurysmahals. Seine Dauer kann mehrere Wochen betragen. [48, 50]

1.6.4.2 Behelfstechniken

Die dreidimensionale Konfiguration eines Aneurysmas ist von entscheidender Bedeutung, um ein intrakranielles Aneurysma in der bestmöglichen Weise per Coiling versorgen zu können. Ein rund geformtes, sakkuläres Aneurysma mit schmalem Hals und ein im Verhältnis hierzu großer Maximaldurchmesser sind optimale Voraussetzungen für das klassische Coiling. Diese Technik kommt ohne weitere Behelfsinstrumentarien aus.

Ist nun der Zugang zum Aneurysma oder die korrekte Positionierung der Coils erschwert, haben sich zwei unterstützende Verfahren etabliert:

- Ballon-assistiertes Coiling.

Durch die Platzierung eines mit NaCl und Kontrastmittel gefüllten Ballons an dem Aneurysmaabgang kann einem Prolabieren der Coilschlingen vorgebeugt werden. Bei ausreichender Füllung des Aneurysmalumens ergibt sich durch Knäulbildung eine Stabilisierung der Coils und der Ballon kann entfernt werden. [51]

- Stent-assistiertes Coiling.

Unter Zuhilfenahme eines Stents kann nach frustraner konventioneller Sondierung des Aneurysmas das Einbringen der Coils gelingen. Zwei Möglichkeiten haben sich dabei etabliert. Gängig ist die Anwendung der Jailing-Technik, bei der der Katheter an der Aneurysmaöffnung positioniert wird und im zweiten Schritt durch einen Stent an der Gefäßwand fixiert wird. Er wird zwischen Wand und Stent „eingesperrt“. Daraus hat sich auch die Semi-Jail-Technik mit nur halb geöffnetem Stent z.B. bei mehrkuppeligen Aneurysmata entwickelt.

Dem gegenüber steht die Trans-Cell-Technik. Der Stent wird dabei zuerst eingebracht und der Katheter durch eine der Stentmaschen geleitet. [51]

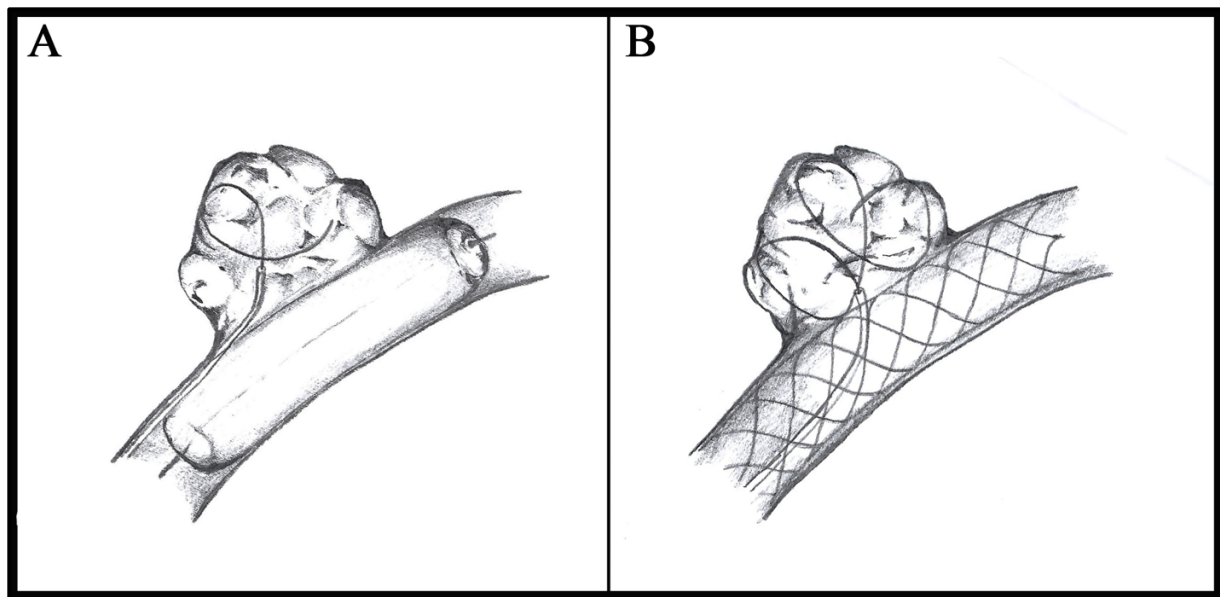


Abbildung 7: Behelfstechniken der endovaskulären Aneurysmathherapie: Das Ballon-assistierte Coiling (A) und das Stent-assistierte Coiling (B) [27].

1.6.4.3 Coil-Alternativen: WEB und Flowdiverter

In den letzten Jahren haben sich zudem neuere Devices entwickelt, die anstelle von Coils verwendet werden können. Ein sogenanntes WEB-Device (Woven EndoBridge; U.S. Patent No. 9078658B2 2013) [52] ist ein gewebter, sackartiger Coilersatz mit Radialspannung. Ein Flowdiverter ähnelt einem Stent mit sehr dichten Maschen. Beide Instrumentarien haben einen verlangsamten Blutfluss im Aneurysma als Resultat und üben so einen vergleichbaren Effekt wie Coils aus, sind jedoch speziellen Situationen und Voraussetzungen vorbehalten, auf welche hier nicht weiter eingegangen wird.

1.6.5 Therapievergleich

Der Vergleich zwischen dem neurochirurgischen Clipping und dem neuroradiologischen Coiling wird seit Jahrzehnten kontrovers geführt und ist beidseits mit vielen Studien untermauert. Nicht zuletzt erfordern der medizinische Fortschritt und die Weiterentwicklungen auf beiden Seiten diesen kritischen Umgang.

Große, bekannte Studien wie die ISAT oder BRAT3-Studie deuten eine höhere 3-Jahres-Morbidität bei Clip-versorgten Aneurysmata des hinteren Stromgebietes an [53]. Des Weiteren scheint sich ein Vorteil der endovaskulären Therapie vor allem bei niedriggradigen, klinisch-

stabilen Patienten mit rupturierten Aneurysma heraus kristallisiert zu haben [54]. In zahlreichen 5-Jahres-Kontrolluntersuchungen der umfangreichen ISAT-Studie zeichnet sich jedoch nach Bias-Korrektur kein signifikanter Unterschied ab [54]. Es bedarf somit einer individuellen Prüfung, Abwägung und interdisziplinären Entscheidung von Neuroradiologen, Neurochirurgen, Anästhesisten sowie Patienten.

1.6.6 Komplikationen der Coilingtherapie

Es ist wichtig neben den folgenden, allgemeinen Komplikationen einer Subarachnoidalblutung solche abzugrenzen, die während oder auf Grund des Coiling in Erscheinung treten können. Wie in 1.4.3 beschrieben, kann bei jeder Gefäßpunktion ein Pseudoaneurysma an der Einstichstelle entstehen. Prophylaktisch sollte deshalb nach Entfernung des Gefäßzuganges entweder eine manuelle Kompression über mindestens fünf Minuten oder ein geeigneter Gefäßverschluss direkt am Läsionsort durchgeführt werden.

Eine direktere Komplikation während des Eingriffs ist in ca. 2-4 % der Fälle die Aneurysmaperforation. Der Draht, der Katheter oder auch die Coils können akzidentell die Gefäßaussackung durchbohren und eine Ruptur beziehungsweise Reruptur auslösen. Durch Blutdruckregulierung, Vervollständigung der Coilbepackung und gegebenenfalls Antagonisierung des Heparins sollte hierauf reagiert werden. [44]

Eine weitere häufige Komplikation während des Eingriffs ist die Thrombembolie (10-15 %). Thromben entstehen einerseits überschießend im Aneurysma mit Verlegung des Gefäßlumens, andererseits an den eingebrachten Gerätschaften mit embolischen Versprengungen in die Peripherie. Allerdings präsentieren sich diese posttherapeutisch in vielen Fällen symptomarm. Aus diesem Grund wird meist prophylaktisch intrainerventionell 3.000-5.000 IE Heparin verabreicht und bei nachgewiesenen Thrombembolien gegebenenfalls ergänzend auf eine lokale intraarterielle Fibrinolyse zurückgegriffen. [44]

1.6.7 Komplikationen einer Aneurysmaruptur

Die ersten beiden Wochen nach stattgefundenener Subarachnoidalblutung kennzeichnet ein deutlich erhöhtes Risiko einer Rezidivblutung von 15-20 %. Seltener können spätere Blutungen noch Jahre nach dem Initialereignis eintreten. [18]

Des Weiteren kann durch den Blutverlust eine Entgleisung der Elektrolyte entstehen. Außerdem kann eine mechanische Verlegung von Liquordurchtrittsstellen oder der

Resorptionsgranulae stattfinden, was durch die kontinuierliche Liquornachproduktion zum klinischen Bild eines Hydrozephalus führt. [18]

Am häufigsten treten Vasospasmen auf. Der detaillierte Pathomechanismus ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass das ausgetretene Blut die intrakraniellen Gefäße unter anderem zur Bildung vasokonstriktiver Substanzen anregt. Oft wenig symptomatisch oder unter Umständen stark zeitverzögert hat dies eine Sauerstoffunterversorgung und ischämische Insulte zur Folge. Primärprophylaktisch und therapeutisch kann eine ausreichend hohe Gabe von Nimodipin, einem Calciumantagonisten, erwogen werden. Weitere wirksame Maßnahmen und Therapien sind nach aktueller Leitlinie nicht ausreichend evident. [17]

1.6.8 Nachsorge

Derselben S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie folgend wird zur Ermittlung des Langzeiterfolgs des Coilings die Kontrolle mittels Magnet-Resonanz-Angiographie empfohlen [34]. Diese Untersuchungen, auch Follow-Up's (FU) genannt, haben den Zweck jene Fälle zu identifizieren, bei denen eine vollständige Okklusion des Aneurysmas postoperativ nicht erfolgte. Auch ist eine erneute, progrediente Erweiterung des Aneurysmahalses möglich. Die Therapie eines Rezidivs muss individuell evaluiert werden. Der Abstand, in welchem die Nachuntersuchungen stattfinden sollten, ist vom Untersucher, vom Patienten und vom Therapieergebnis abhängig zu machen. Es hat sich nach erfolgreichem Coiling ein Zeitraum von 4-6 Monaten für die erste Follow-Up-Untersuchung bewährt. Die regelmäßige Kontrolle und Überprüfung ist jedoch eng mit der Compliance des Patienten verbunden.

1.7 WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNG

Diese wissenschaftliche Arbeit fokussiert sich neben einer allgemeinen Risikofaktorenanalyse primär auf die Identifikation von Prädiktoren, welche im Zusammenhang mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit von intrazerebralen Aneurysmata nach Coiling stehen.

Präanalytisch besteht der Verdacht, dass eine Verletzung der Aneurysmawand mit einer erhöhten postinterventionellen Reperfusionrate einhergeht. Es sollen hierfür initial die unrupturierten und rupturierten Aneurysmata, die endoluminal mittels Coils verschlossen worden, untersucht werden. Weiterführend wird analysiert, ob dies Auswirkungen auf die Rezidivraten hat.

Sekundär wird zudem eine Korrelation der Packungsdichte der Coils sowie des postinterventionellen Okklusionsgrads vermutet. Hierfür findet die modifizierte Raymond-Roy-Klassifikation Verwendung.

Weiterführend werden miterfasste Charakteristika wie u.a. Patientenalter, Lage oder Coilanzahl einbezogen und auf einen möglichen Einfluss auf die Rezidivrate untersucht.

Durch retrospektive Datenakquise von Patienten- und Untersuchungsdaten soll eine große, umfangreiche Fallzahl generiert werden. Eine daraus hervorgehende Datenbank dient als Grundlage eingehender Analysen.

II. Methoden

2.1 AUFBAU & ZIEL DER STUDIE

Bei der Planung der Studie wurde zugunsten einer retrospektiven Datenanalyse entschieden. Die über mehrere Jahre ermittelten Daten werden der aktuellen Studienlage gegenübergestellt, hinterfragen diese kritisch und sollen den derzeitigen Wissenschaftsstand erweitern. Ausgehend von der Neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums rechts der Isar in München (MRI) handelte es sich um eine monozentrische Studie.

Klinische Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen in der Angiographie stellten die Basis dar, auf deren Dokumentation sich eine Sammlung von Untersuchungsdaten aufbaute. Zusammengetragen in einer abteilungsinternen, digitalen Tabelle wurden basierend darauf verschiedene statistische Testungen durchgeführt.

Der Antrag an die Ethikkommission der TUM Fakultät für Medizin wurde vor Studienbeginn gestellt und deren Einverständnis lag zeitgerecht vor. Auf Grund der Wahl des anonymisierten und retrospektiven Designs war von nachträglichen Aufklärungen abzusehen.

Die Studie hatte zum Ziel, jene Risikofaktoren, welche zum Wiederauftreten von initial mit Coils versorgten Aneurysmata führen, zu identifizieren und auf Unabhängigkeit zu prüfen. Ein wichtiges, grundlegendes Charakteristikum, das die Gesamtheit der behandelten Aneurysmen in zwei Gruppen separiert, ist hierbei der Rupturstatus. Die erhobenen Parameter bedurften sowohl einer Auswertung hinsichtlich der Prädiktorvariablen für eine Ruptur als auch deren Effekte auf die Rezidiventwicklung. Daneben wurde das Hauptaugenmerk vor allem auf die Packungsdichte, wie auch auf den postinterventionellen Restestrom ins gecoilte Aneurysma gerichtet, kategorisiert mittels Raymond-Roy-Klassifikation.

Für die Interpretation war weiterführend der Einbezug der aktuellen, wissenschaftlichen Literatur notwendig. Schlussendlich ließen sich so erbrachte Erkenntnisse formulieren und postulieren.

Die Ergebnisse sollen Neuroradiologen eine verbesserte Einschätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit von Aneurysmen nach Coilokklusion ermöglichen. Auch könnte auf eine Optimierung bestimmter Interventionsparameter geachtet werden, die mit einer erhöhten Rezidivneigung einhergehen.

2.2 ZEITLICHER ÜBERBLICK

Die Zusammentragung der Dokumente, die Analyse und Vermessung der Bilddaten sowie deren anschließende Gliederung in die Aneurysma-Tabelle vollzog sich zwischen Mai 2017 und Mai 2018. Zu diesem Zeitpunkt hatte die aufarbeitende Analyse den klinischen Tagesbetrieb eingeholt und die Tabelle war tagesaktuell. Die Daten konnten nun statistischen Auswertungen unterzogen werden. Die Ergebnisse wurden in der wissenschaftlichen Arbeit „Recurrence After Coiling in Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms: A Risk Factor Analysis.“ von Dr. med. Tobias Greve und Maximilian Sukopp zusammengefasst und am 01.07.2020 in dem Journal „Clinical Neuroradiology“ publiziert. Parallel dazu erfolgte die detaillierte Aufarbeitung in Form dieser Dissertation.

Die schematische, chronologische Abfolge der wissenschaftlichen Arbeit geht aus Abbildung 8 hervor.

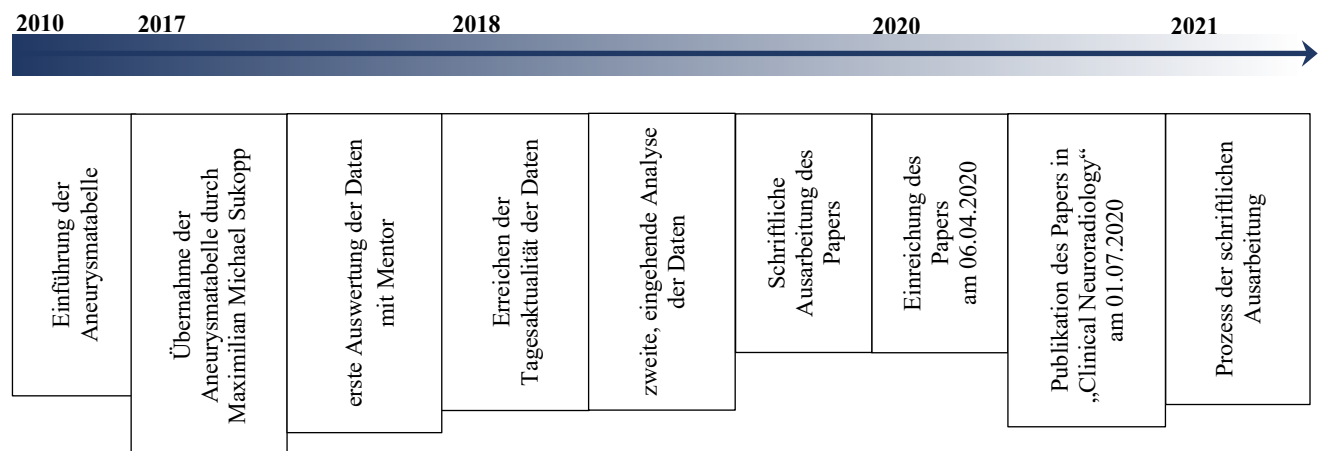


Abbildung 8: Chronologie der wissenschaftlichen Arbeit.

2.3 DATENGRUNDLAGE

In der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar in München werden jährlich durchschnittlich circa 80 Aneurysmabehandlungen durchgeführt. Gerätschaftliche Ausstattung bestand bis 2018 aus einem „Philips Allura Xper FD“, einer 2-Ebenen-Angiographieeinheit. Die angefertigten, kontrastmittelunterstützten Bildaufnahmen entsprachen technischen Digitalen-Subtraktion-Angiographien (DSAs) und wurden im Radiologie Image System (RIS) und anschließend Picture Archiving and Communication System (PACS) mit zugehörigem Datum und Uhrzeit abgespeichert.

Bis auf wenige Ausnahmen wurden größtenteils Guglielmi-Detachable-Coils und deren Weiterentwicklungen, welche im Kapitel 1.7.4.3 genauer beschrieben werden, verwendet.

Die Interventionen, auf welche sich die gesammelten Daten beziehen, wurden in Vollnarkose durchgeführt – die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten zu diagnostischen Zwecken und deshalb meist in Lokalanästhesie.

Lagen keine Kontraindikationen oder erschwerte Voraussetzungen vor, so wurde der Zugang in Seldinger-Technik über die Arteria femoralis communis gewählt. Diagnostisch verwendete man dazu 5F-Schleusen, zu Therapiezwecken 6-8F-Schleusen. Der benutzten NaCl-Lösung wurde standardmäßig 15 ml Nimodipin beigesetzt. Auch wurde bei unrupturierten Aneurysmata zu Beginn 5.000 IE Heparin als Bolus verabreicht und jede weitere Stunde 1.000 IE intravenös nachgegeben. Zum Einsatz kam der gängige Instrumentenaufbau unter Gebrauch von Führungskathetern, Führungsdrähten, Mikrokathetern und -drähten.

Die Entscheidung zur minimalinvasiven Versorgung des Aneurysmas wurde im abteilungsübergreifenden Gespräch mit den zuständigen Neurochirurgen und sofern möglich mit dem Patienten getroffen. Weiter oblag es der Verantwortung des zuständigen Neuroradiologen die bestmögliche Technik des Aneurysmaverschlusses zu wählen. Ebenso die Auswahl der Coilspiralen, ob auf eine Stent- oder Ballon-assistierte Methode zurückgegriffen werden musste und wie auf Komplikationen zu reagieren war.

2.3.1 Dokumentation

Bereits bei Ankunft des Patienten in der neuroradiologischen Angiographie wurde mit der abteilungsinternen Dokumentation begonnen. In einem Logbuch wurde der Patientennamen, die durchgeführte Diagnostik oder Intervention und das zuständige Behandlungsteam unter dem aktuellen Datum aufgelistet. In einem separaten Buch wurde detaillierter dokumentiert. Neben den Patientendaten sind daraus Informationen über Beginn und Ende der Angiographie, applizierte Medikamente, verwendete Materialien, beteiligtes Personal und die im Aneurysma platzierten Coils zu entnehmen. Durch die chronologische Auflistung in Verbindung mit dem Bildmaterial lässt sich so die ungefähre Schrittfolge und Ablauf des Eingriffs nachvollziehen. Schlussendlich folgte der ausführliche radiologische Befund des verantwortlichen Facharztes für Neuroradiologie. Im PACS-System war dieser mit den entsprechenden Aufnahmen einsehbar.

Aus diesen vier Quellen, dem Logbuch, dem Dokumentationsbuch, dem Befund und den angiographischen Bilderserien ist es möglich, den Ablauf der Intervention zu rekonstruieren. Die dokumentierten Daten erlauben zudem nachträgliche Messungen, Auflistungen und Kategorisierungen einer großen Fallzahl, die Informationen über Patientengut, Pathologien und Behandler liefern.

2.3.2 Aneurysmata-tabelle

In der Vergangenheit wurden bereits Angiographieergebnisse zur statistischen Auswertung in der Neuroradiologie des MRI zusammengetragen. Im Jahre 2010 erstellte die ehemalige Promotionsstudentin Christina Müller-Leisse dieser Abteilung eine Datenbank, die verschiedene Messungen und Items zu behandelten Aneurysmen sammelte. Diese Aneurysmadatenbank bedurfte allerdings einer Aktualisierung sowie einer Erweiterung und Korrektur der verschiedenen Items.

Die aktualisierten Items werden im Folgenden, aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt, vorgestellt:

2.3.2.1 Demographische Daten

- Fallnummer:

Jedem behandelten Aneurysma wurde eine Fallnummer zugeteilt. Entfielen mehrere Aneurysmen auf einen Patienten, wurde jedem Aneurysma eine eigene Fallnummer zugeordnet. Aus datenschutzrechtlichen Gründen steht diese in keinem Zusammenhang zu den persönlichen Patientendaten und erfolgte rein chronologisch und aufsteigend.

- Geschlecht:

Die Aufteilung geschah in weiblich oder männlich. Nicht-binäre Geschlechtsidentitäten fanden sich im Patientenkollektiv nicht.

- Alter:

Das Lebensalter wurde als diskretes Merkmal in ganzen Jahren ab dem Geburtsdatum berechnet.

2.3.2.2 Parameter der Ersttherapie

- Datum:

Unabhängig von diagnostischen Angiographien wurde das dokumentierte Datum der ersten Intervention am entsprechenden Aneurysma notiert.

- unrupturiert / rupturiert:

Aus den Dokumentationsbüchern, dem schriftlichen Befund oder aus den Angiographien war unter Beachtung der radiologischen Hinweise auf ein Rupturereignis der aktuelle Zustand des Aneurysmas zu eruieren.

- Körperseite:

Es wurde notiert, ob das Aneurysma bezogen auf die Körperachse rechts, links oder mittig lag.

- Gefäß:

Hierfür genügte die Gefäßbezeichnung. Weiter untergliedernde Gefäßabschnitte wurden nicht weiter spezifiziert. Sowohl die intrakraniellen, arteriellen Gefäße des

Circulus willisii sowie auch deren hirnersorgende Abgänge, wie beispielsweise die Kleinhirnarternen, fanden Beachtung. Sämtliche dokumentierten Gefäße entsprangen der arteriellen Strombahn.

- maximaler Durchmesser:

Mittels des im PACS-System integrierten Messinstruments war es möglich, den auf den Bildern maximalen Durchmesser des Aneurysmasacks zu ermitteln.

- maximale Halsweite:

Der Aneurysmahals wird auf dieselbe Weise wie der Durchmesser errechnet, beruhend auf dem gespeicherten Bildmaterial.

- Kuppel-Hals-Verhältnis (dome-neck-ratio):

Der maximale Durchmesser wurde in Verhältnis zur maximalen Halsweite gesetzt und als Dezimalzahl notiert.

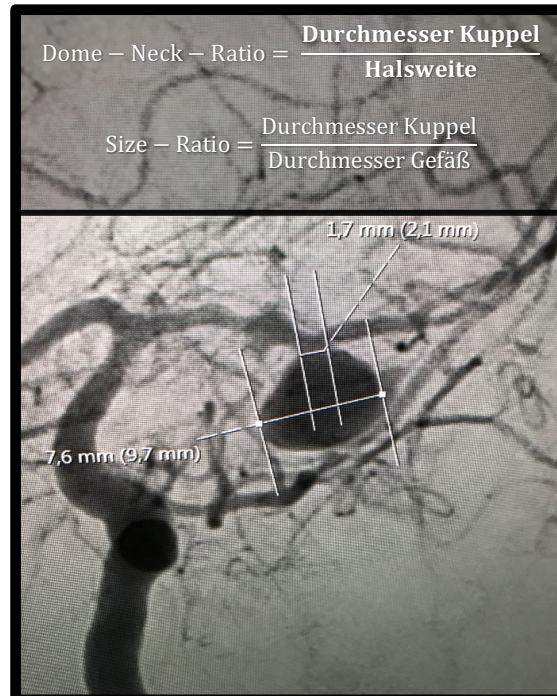


Abbildung 9: Aneurysmabiometrie: DSA-Darstellung eines Aneurysmas mit dem maximalen Durchmesser von 7,6 mm und maximalen Halsweite von 1,7 mm und die Aneurysma-Verhältnisparameter Dome-Neck-Ratio und Size-Ratio.

- Volumen:

Das exakte Volumen ist messtechnisch anhand der 2D-Datensätze nicht direkt bestimmbar. Zur Größenbestimmung muss folglich eine mathematische Näherung zu Rande gezogen werden. Hierzu wurde auf eine etablierte Software zurückgegriffen. Eine Studie untersuchte die Genauigkeit des Computerprogramms beziehungsweise der App „AngioSuite“. In einem Angiographiephantom mit bekannten Aneurysmavolumina ergab sich eine mittlere Differenz des Software-Werts zum realen Wert von 2,2 %. [55]

Unter der Verwendung des Mobiltelefons mit installierter App kann über die Kategorie „packing density“ ein Foto des Angiogramms erstellt werden (siehe Abbildung 10). In einem zweiten Schritt wird manuell das Aneurysma inklusive seines Halses markiert und der maximale Durchmesser dieser Aufnahme eingetragen.

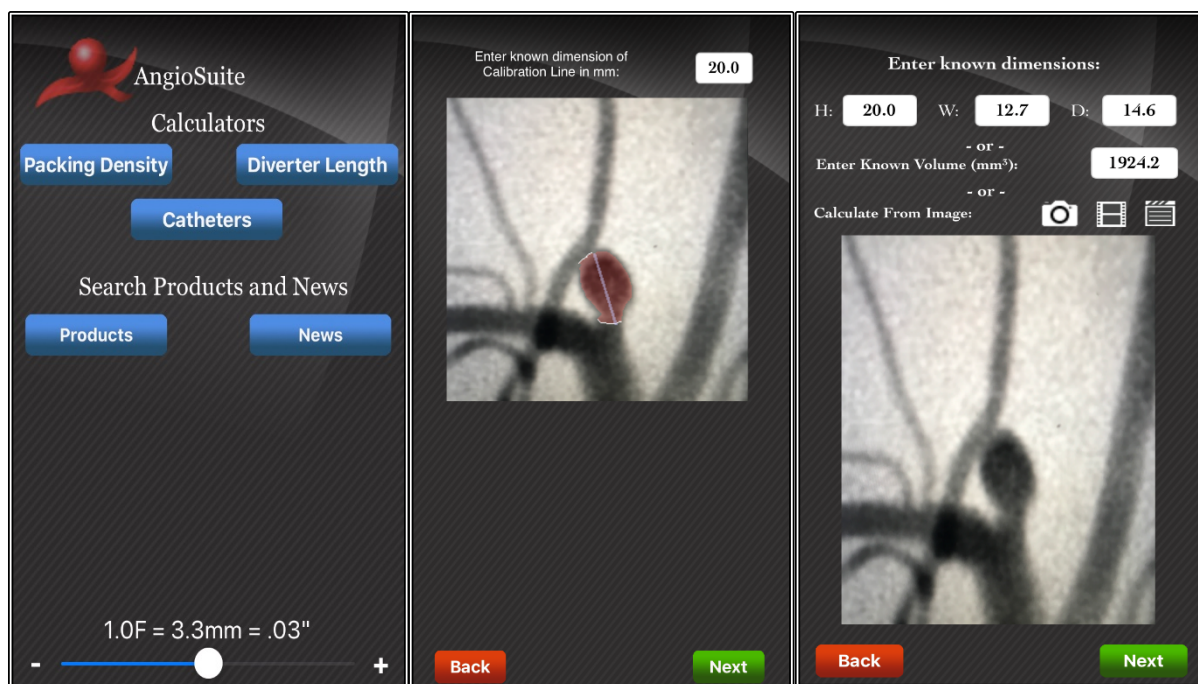


Abbildung 10: Messung des Volumens mit der App „Angiosuite Neuro Edition“ [56].

Das darauffolgende Fenster erfordert die Eingabe der Tiefe, welche anhand des zugehörigen Angiographiebildes der zweiten Ebene gemessen wird. Aus diesen eingetragenen Daten samt Foto errechnet das Programm das Volumen des untersuchten Aneurysmas. Dieses Vorgehen wird dreimal wiederholt und jedes Ergebnis in der Tabelle notiert. Das Foto wurde stets anonym und ohne Abbildung von Patientendaten aufgenommen.

- durchschnittliches Volumen:

Um Messungenauigkeiten zu reduzieren, wurden die drei Messungen des Programms „Angiosuite“ gemittelt und der Durchschnitt angegeben.

- Dissektion / Pseudoaneurysma:

Lag ein Aneurysma dissecans oder ein Aneurysma spurium vor, so wurde entsprechendes hier notiert.

- teilthrombosierte:

Häufig bei Aneurysmata dissecans, aber auch gelegentlich bei anderen Aneurysmaformen ist es auf dem Angiogramm ersichtlich, dass bereits Volumenanteile der Aneurysmahöhle thrombosierte Material aufweisen.

- Vasospasmen:

Üblicherweise werden Vasospasmen 8 - 14 Tage nach einer SAB-Blutung beobachtet. Sie sind bei länger zurückliegender Blutung allerdings auch zum Teil in der Erstuntersuchung detektierbar. Insgesamt zählen sie zu den häufigsten Komplikationen einer Subarachnoidalblutung.

- Vorbehandlung:

Einige wenige Patienten erhielten bereits vor der Erstuntersuchung in der Angiographie der Neuroradiologie des MRI eine Behandlung. Meist handelte es sich dabei um ein neurochirurgisches Clipping, welches sekundär oft mit einem Coiling ergänzt oder komplettiert wurde. Auch Aneurysmen, die in einer anderen Klinik vorbehandelt wurden, wurden hier eingetragen. Andere Items, wie beispielsweise die Packungsdichte, konnten weiterführend mangels detaillierter Informationen der Vorbehandlung gelegentlich nicht bestimmt werden.

- Operateur:
Auch zur abteilungsinternen Evaluation wurden die zuständigen Interventionalisten dokumentiert. Gegebenenfalls könnte dadurch eine vom Untersucher abhängige Verzerrung detektiert werden.
- Dauer:
Die Uhrzeit des ersten Untersuchungsbildes wurde bei der Zeitberechnung als Beginn und dementsprechend die Uhrzeit des letzten radiologischen Bildes als Ende gesetzt. Angegeben wurde die Zeitdauer in Minuten.
- Anzahl der behandelten Aneurysmata:
Additional Aneurysmen, zu deren Behandlung ebenso eine Indikation besteht, werden meist in derselben Untersuchungssitzung mitbehandelt. So ist es möglich, dass einem Patienten mehrere Fallzahlen zuzuordnen sind.
- Coilanzahl:
Die im jeweiligen Aneurysma applizierten Coilspiralen wurden aufsummiert unter diesem Item angegeben. Im Materialbuch sind chronologisch alle verwendeten Coils dokumentiert. In die Tabelle gingen allerdings nur abgelöste Spiralen, die im Körper zum Liegen kamen, über.
- Coils:
Im Folgenden bestand die Tabelle aus zahlreichen Spalten, in welchen die GDCs der ersten Aneurysmabehandlung codiert wiedergegeben wurden. Eine gesonderte Text-Datei listete alle in der Abteilung verwendeten Coils seit Beginn der tabellarischen Aufzeichnung auf und ordnet diesen, gruppiert nach Hersteller und Typ, einen Zahlenwert zu.
Beispiel: Ein „Target 360 NANO“ mit den Maßen 1,5 mm x 4 cm ist eine Coilspirale der Firma „Stryker“ [3], der Typenbezeichnung „Target 360 NANO“ [13], dem Durchmesser von 1,5 mm [1,5] und der Länge von 4 cm [4]. So wird ihm der Code „3 - 13 - 1,5 – 4“ zugeordnet.

- Raymond-Roy-Klassifikation:

Mittels der in der Tabelle noch als RROC bezeichneten, „Raymond-Roy Occlusion Classification“, lässt sich auf den postinterventionellen Verschlussgrad des Aneurysmas schließen. Erkenntlich wird dieser durch die Beurteilung des Resteinstroms des Kontrastmittels in der Abschlusserie der Angiographie.

Diese Einteilung geht auf die im Jahre 2003 publizierte Studie von Jean Raymond und Daniel Roy zurück, in der signifikant unterschiedliche Rezidivraten bei verschiedenen Okklusionsgraden detektiert wurden [3].

So definierten die Durchführenden die Verschlussgrade wie folgt:

Klassische Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation	
RROC I	vollständige Obliteration des Aneurysmas
RROC II	Obliteration der Aneurysmahöhle, jedoch perfundierter Hals
RROC III	Resteinstrom in die Aneurysmahöhle

Tabelle 1: Klassische Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation.

In den darauffolgenden Jahren etablierte sich auf Basis dieser Skala eine Weiterentwicklung der Raymond-Roy-Klassifikation [4]. Daraus resultierte die „modifizierte Raymond-Roy-Classification“ (MRRC). Der ursprüngliche RROC III wurde hierbei weiter unterteilt:

Modifizierte Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation	
MRRC IIIa	Restperfusion zwischen/innerhalb der Coilschlingen
MRRC IIIb	Restperfusion zwischen den Coilschlingen und der Aneurysmawand

Tabelle 2: Modifizierte Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation.

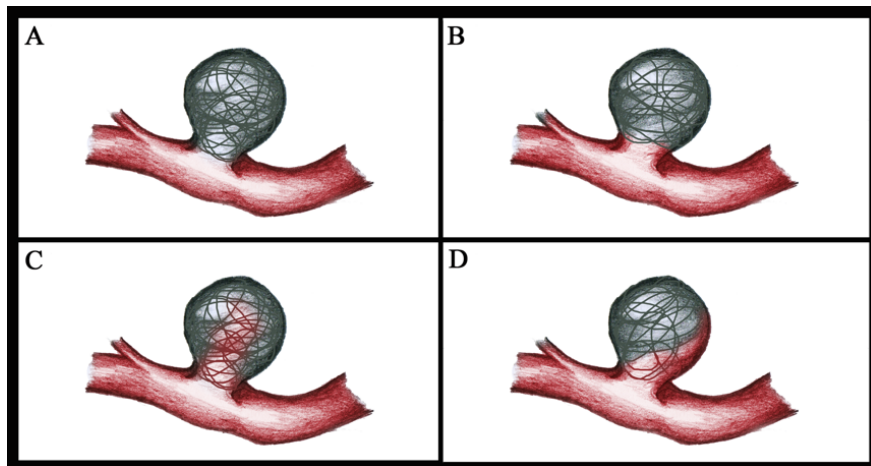


Abbildung 11: Modifizierte Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation. Einteilung nach komplettem Verschluss, also MRRC I (A), Reperfusion des Aneurysmahalses, also MRRC II (B) und intraluminale, sprich MRRC IIIa (C), oder wandgebundener Reperfusion, was einem MRRC IIIb entspricht (D). [27]

Im Folgenden beziehen sich die angegebenen Raymond-Roy-Klassifizierungen auf die modifizierte Version und finden zur Verdeutlichung die Abkürzung MRRC I - MRRC IIIb.

- Packungsdichte:

Diese wird oft auch „packing density“ genannt. Sie ist definiert als Volumen der Gesamtheit der eingebrachten Coils im Verhältnis zum Volumen des Aneurysmas [9]. Im dreidimensionalen Aneurysmavolumen platzieren sich die Coilschlingen entsprechend ihrer Materialeigenschaften und Formeigenschaften zufällig. Durch Einbringen mehrerer Coils in absteigender Größe wird die Befüllung des Aneurysmas zunehmend gesteigert. Diese prozentuale Füllung am Behandlungsende entspricht der packing-density.

Zur Berechnung wurde im Rahmen dieser Forschungsarbeit erneut auf die Software „AngioSuite“ zurückgegriffen. Im Anschluss an die Ermittlung des Volumens können die verschiedenen, in der Intervention verwendeten Coils aus einer großen Coil-Bibliothek ausgewählt werden (siehe Abbildung 12). Das Programm kalkuliert so aus den eingegebenen Daten die Packungsdichte.

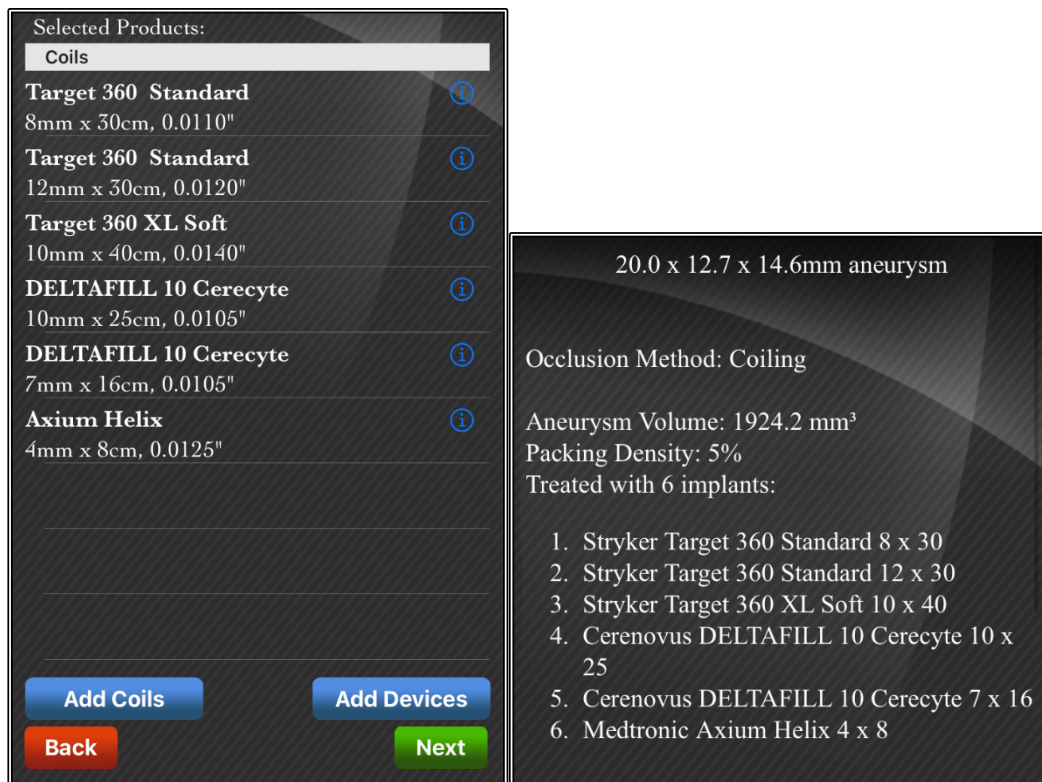


Abbildung 12: Berechnung der packing density mit der App „Angiosuite Neuro Edition“ [56].

- **Medikamente:**

Sowohl die in der Verfahrensanweisung empfohlenen, standardisierten Medikamente, wie das Heparin und das Nimodipin, als auch Medikamente, mit welchen auf Komplikationen reagiert wurde, wurden in den entsprechenden Spalten dokumentiert. Allerdings unter Außerachtlassung der Dosis, der Applikationsart und des Grundes für die Gabe. Die Gabe von kristallinen Lösungen, unter anderem zu Spülzwecken des Instrumentariums, wurde nicht vermerkt.

- **Technik:**

Drei Spalten bieten Platz für die Art und Technik der Prozedur. Zur genaueren Spezifizierung charakterisieren die Auswahlmöglichkeiten „single-coil“, „stent-assisted“, „ballon-assisted“, „flow diverter“ oder „WEB“ die jeweilige Intervention.

- **Komplikationen:**

Auch wenn der überwiegende Teil der Interventionen ohne komplikative Zwischenfälle verläuft, so müssen diese Komplikationen bei Auftreten dokumentiert werden. Beachtung findende Komplikationen sind unter anderem Ruptur/Perforation, Embolie, Thrombose, Coil-Malposition, Dissektion, Vasospasmus, intrazerebrale Blutung oder Asystolie.

- **Komplikationsmanagement:**

Manche Komplikationen erfordern eine intra- oder postoperative Reaktion seitens des Interventionalisten. Zu derartigen Gegensteuerungen, die in der Tabelle hinterlegt sind, zählen unter anderem:

PTA, Stent, lokale intraarterielle Fibrinolyse, Okklusion zuführender Gefäße, Nimodipin-Gabe, ASS-Gabe, Operation, Blutdruckerhöhung oder mechanische Thrombektomie.

2.3.2.3 Parameter der Nachsorge

- **Zeitpunkt des 1. Follow-Up's:**

Die zuletzt veröffentlichte Leitlinie zur Therapie einer SAB informiert darüber, dass eine Angiographie mittels Kernspintomographen, eine sogenannte Magnetresonanz-Angiographie (MRA), gegenüber der diagnostischen Subtraktionsangiographie, bei der ionisierende Strahlung eingesetzt wird, bevorzugt einzusetzen ist [17]. Die Neuroradiologie des MRI setzt seit mehreren Jahren die erste Kontrolluntersuchung in Form einer DSA um. Im Allgemeinen wird dem Patienten nach erfolgter Coilbehandlung eine Kontrolle nach 6 Monaten empfohlen, im Einzelfall auch früher. Deren Organisation liegt allerdings in der Verantwortung des Patienten und ist abhängig von der Terminplanung und Auslastung der Neuroradiologie. Hieraus resultieren unter anderem die unterschiedlichen Follow-Up-Zeitintervalle. Eingetragen wurde hier das Datum der Kontrolluntersuchung.

- **Art des Follow-Up's:**

Diese kurze Rubrik beschreibt auf welche Behandlung das Kontrollangiogramm folgt oder ob diese Untersuchung im gleichen Zug einer weiteren Behandlung des Aneurysmas dient. So ergaben sich die Möglichkeiten: treatment, follow-up, follow-up post-clipping und follow-up post-FD/WEB.

- MRRC beim Follow-Up:
Hat sich das Aneurysma weiter verschlossen, ist eine Verschlechterung aufgetreten oder ob sich der initiale Behandlungserfolg als stabil erweist, ist unter dem Punkt „MRRC beim Follow-Up“ ersichtlich. Die Einteilung erfolgt gemäß beschriebenen Kriterien (siehe Tabelle 1 & 2).
- Coilkompaktierung:
Bei einer gewissen Anzahl an Patienten kann es im Anschluss an die Primärversorgung mit Coils zu einer Verdichtung der Platinspiralen kommen. Hierdurch kann eine Reperfusion des Aneurysmas eintreten und sich gegebenenfalls eine Größenzunahme anschließen. Meist ändert sich dabei ebenso die MRRC-Eingruppierung. Die Indikation zur Zweitbehandlung ist zu prüfen.
- Zeitdauer bis zum Follow-Up:
Explizit verlangt die Tabelle den Eintrag des Intervalls zwischen der ersten Aneurysmaausschaltung und der ersten Kontrolluntersuchung – angegeben in Monaten.

Die daran anschließenden Tabellenspalten geben weitere neuroradiologische, adjuvante Coiling-Therapien wieder. Im Umfang wurden die Angaben darüber jedoch auf das Wesentliche reduziert. Bei jeder weiteren Behandlung wurden das Datum, der Operateur, die Dauer, die applizierten Coils, der aktualisierte MRRC-Grad, die Packungsdichte, die Medikamente, die verwendete Technik, die aufgetretenen Komplikationen sowie deren Management dokumentiert.

2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

2.4.1 Definition Aneurysmarezidiv

Diese Studie definiert ein Aneurysmarezidiv als eine Verschlechterung des MRRC beim Vergleich der initialen Erhebung und der ersten Nachuntersuchung.

Ein vollständig okkludiertes Aneurysma, also mit dem MRRC-Grad I, welches sich im Follow-Up als ein MRRC-Grad von II und III präsentiert, fällt hierunter. Ebenso ein Aneurysma, welches anfänglich nach Coiling eine tolerable Restperfusion am Hals aufweist, also Grad II, und nachfolgend in der Nachuntersuchung eine zunehmende Perfusion der Kuppel (MRRC IIIa) oder zwischen den Coils (MRRC IIIb) zeigt.

2.4.2 Ein-und Ausschlusskriterien

Es wurden Kriterien definiert, welche den Einschluss bzw. den Ausschluss der Fälle festlegten.

Kriterien für den Einschluss:

Alter	18 - ∞
Geschlecht	weiblich und männlich
Behandlungsgrund	rupturierte und unrupturierte zerebrale Aneurysmata
Okklusionsmittel	Guglielmi Detachable Coils
Coiling-Technik	Klassisches („stand-alone“) Coiling Ballon-assistiertes Coiling Stent-assistiertes Coiling Ballon- & Stent-assistiertes Coiling
Zeitraum	06.01.2010 bis 04.05.2018

Tabelle 3: Einschlusskriterien der Studie.

Kriterien für den Ausschluss:

Alter	Jünger als 18 Jahre
Krankheitsanamnese	Vorbehandelt am Aneurysma (Gefäßclip, Coiling in externem Zentrum)
Okklusionsmittel	WEB-Device, Flowdiverter, Okkulsion zuführender Gefäße
Dokumentation	Unvollständige Informationen

Tabelle 4: Ausschlusskriterien der Studie.

Die Datenbank umfasst Patientenfälle über einen Zeitraum von 7 Jahren und 11 Monaten, vom 06.01.2010 bis zum 04.05.2018. Um eine möglichst große Studienpopulation zu ermöglichen, wurde dieser vollständig ausgeschöpft. Subtrahiert wurden minderjährige Patienten.

Einige dokumentierte Aneurysmen waren allerdings bereits mittels Gefäßclip oder Coils versorgt worden, worüber jedoch die Datenlage keine zusätzlichen Informationen zuließ. Bei wenigen weiteren Fällen wurden entweder ein WEB-Device oder ein Flowdiverter eingebracht oder das zuführende Gefäß vollständig verschlossen. Da der Studiencharakter einer Längsschnittstudie entsprechen sollte, wurden anschließend jene Fälle exkludiert, für welche keine Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert waren.

Nach einer primären Selektionsanalyse wurden Aneurysmadaten, die diese Kriterien erfüllten, von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

2.4.3 Analyseverfahren

Zur Auswertung der erhobenen Daten diente das Statistikprogramm SPSS (V.26.0; IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Für normal-verteilte Variablen wurde der Welch-t-Test verwendet. Als Approximationstest beugt dieser im Vergleich zum t-Test dem Behrens-Fischer-Problem vor, für den Fall ungleicher Varianzen der Grundgesamtheiten. Normal-verteilte Variable werden weiterführend mitsamt gemittelter Standardverteilung (\pm SD) angegeben.

Nicht-normal-verteilte Merkmale wurden dem nicht-parametrischen Test Wilcoxon-Mann-Whitney-Test unterzogen, der zwei unabhängige Teilmengen auf die Übereinstimmung ihrer Lageparameter wie Median und Mittelwert testet. Als Streumaß dient nachfolgend der Interquartilsabstand (IQR), als Lagemaß der Median.

Der Fisher-Yates-Test, auch exakter Chi-Quadrat-Test genannt, diente der Analyse nominal-, ordinal- oder metrisch-skalierte Variablen unter dem Überbegriff kategorialer Variablen.

Die angegebenen p-Werte nach R. A. Fisher beziehen sich auf zweiseitig durchgeführte Signifikanztests. p-Werte unterhalb eines Wertes von 0,05 gelten, entsprechend einem Signifikanzniveau von 5 %, als statistisch signifikant. Als sehr signifikant werden Werte unter 0,01 und als hoch signifikant Werte unter 0,001 angesehen.

Als statistische Maßzahl dient die Odds-Ratio (OR) mit der Angabe des zugehörigen Konfidenzintervalls (KI). Sie entspricht der Effektstärke.

Ergab sich weiter eine wahrscheinliche Multikollinearität, so wurden die untersuchten Parameter exkludiert und nicht in die Analyse miteinbezogen.

Bei der Dichotomisierung fand der Youden-Index sowie die ROC-Kurve (ROC = Receiver operating characteristic) Einsatz, was an entsprechender Stelle spezifiziert wird. Wiesen dichotome Merkmalsausprägungen starke Signifikanz bezüglich der Forschungsfrage auf, so wurden diese nachfolgend einer binären logistischen Regression (BLR) unterzogen.

III. Ergebnisse

3.1 AUSWERTUNG DEMOGRAPHISCHER DATEN

Die Tabelle umfasste zum Stichtag 485 gemessene Einträge. Eine primäre Analyse diente der Filterung einer statistisch verwendbaren Stichprobe. Zu diesem Zweck konnten 17 Fälle identifiziert werden, welche bereits eine Therapie am betreffenden Aneurysma erhielten, sowie 50 Fälle, bei denen der Verschluss nicht durch Coiling erzielt wurde. Neben anderen Techniken wurde dies bei 18 über ein WEB-Device, bei 29 über Einbringen eines Flow-Diverter und bei drei Patienten über Verschluss des zuführenden Gefäßes realisiert.

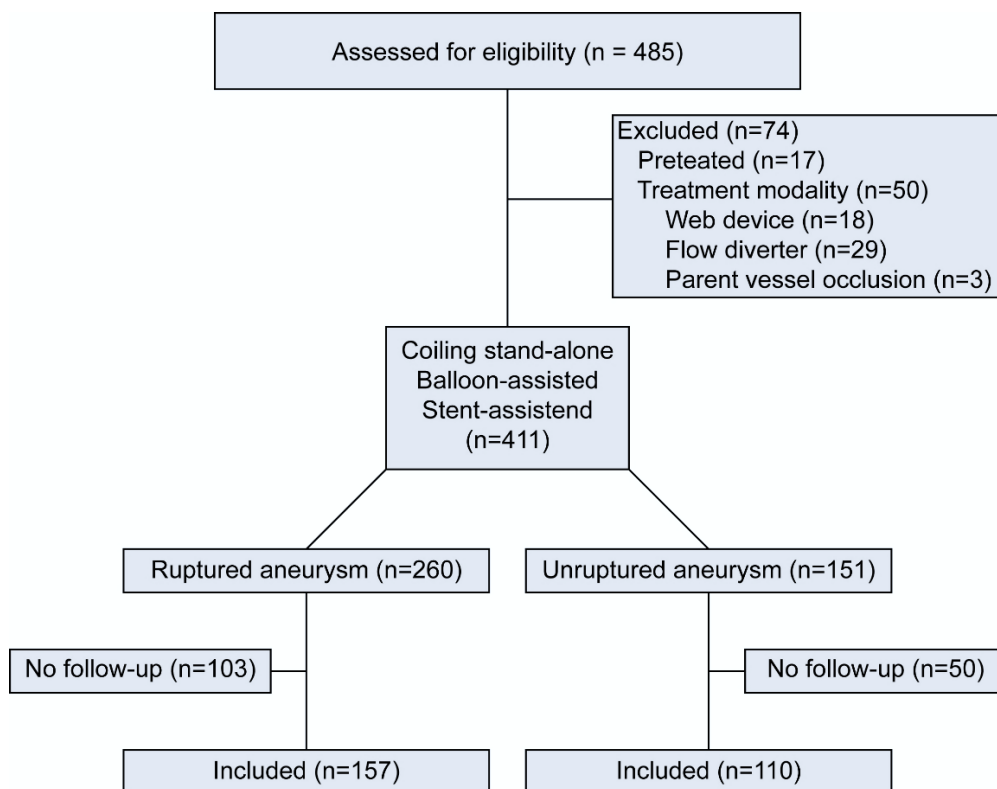


Abbildung 13: Ein- und Ausschluss der Studienfälle im Flowchart.

Die restlichen 411 Aneurysma-Fälle teilten sich nachfolgend in 151 unrupturierte, elektiv-verschlossene (unruptured intracranial aneurysm = UIA-Gruppe) und 260 rupturierte, dringend-behandlungsbedürftige (ruptured intracranial aneurysm = RIA-Gruppe) auf. 50 Fälle der Nicht-Rupturierten gemeinsam mit 103 der Rupturierten schieden auf Grund fehlender oder lückenhafter Follow-Up-Informationen aus der Studie. Schlussendlich resultierten vergleichbare Zahlen mit 110 inkludierten Fällen nicht-rupturierter und 157 Fälle rupturierter Aneurysmata. Prozentual entfielen so 41 % auf die Unrupturierten und 59 % auf die Rupturierten.

Aus dieser ersten Selektionsanalyse ergaben sich insgesamt 267 mit Coils behandelte Aneurysmafälle, denen eine vollständige Informationsbasis zugrunde lag.

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)	Unruptured aneurysm (n=110, 41)	p-Value
Age (years)	56 ± 12	54 ± 12	0.135
Gender (female)	109 (69 %)	79 (72 %)	0.686

Tabelle 5: Alter und Geschlecht in der Rupturanalyse.

Diese in die Auswahl überführte Stichprobe bestand aus 188 weiblichen und 79 männlichen Patienten. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 70,4 % zu 29,6 %. Im Durchschnitt betrug das Alter $54,1 \pm 12,2$ Jahre. Stellt man einen Vergleich zwischen den un- und rupturierten Aneurysmata an, so ist bezüglich der Geschlechterverteilung ($p = 0,686$) und des Alters ($p = 0,135$) kein statistisch bedeutsamer Unterschied erkennbar.

Die erste Analyse konzentrierte sich auf den Rupturstatus unmittelbar vor Ersttherapie. Die in 3.2 ausgeführten Faktoren wurden diesbezüglich eingehend auf Signifikanz untersucht.

3.2 AUSWERTUNG DES RUPTURSTATUS

3.2.1 Lageverteilung

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)		Unruptured aneurysm (n=110, 41)		p-Value
Location					
ICA	10	(6.4 %)	23	(20.9 %)	< 0.001
PCOM	34	(21.7 %)	18	(16.4 %)	
MCA	9	(5.7 %)	12	(10.9 %)	
ACOM	74	(47.1 %)	27	(24.5 %)	
ACA	6	(3.8 %)	9	(8.2 %)	
Basilar	19	(12.1 %)	18	(16.4 %)	
VA	5	(3.2 %)	1	(0.9 %)	
PCA	0	(0 %)	2	(1.8 %)	

Tabelle 6: Lagevergleich RIA und UIA.

Eine signifikant-verschiedene anatomische Verteilung ergab sich im Vergleich der RIA- und UIA-Gruppe ($p < 0,001$).

Lag eine dringliche Indikation im Sinne einer Aneurysmaruptur vor, so ging diese des Öfteren von den beiden Communicans-Gefäßen aus, der Arteria communicans anterior (47,1 %) und der Arteria communicans posterior (21,7 %), wohingegen bei den Unversehrten eine eher homogenere Verteilung sichtbar wurde.

Unrupturierte Aneurysmata, welche eine Behandlung erfuhren, fand man im direkten Vergleich merklich häufiger an der Arteria carotis interna (20,9 % vs. 6,4 %).

3.2.2 Biometrische Aneurysmadaten

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)		Unruptured aneurysm (n=110, 41)		p-Value
Aneurysm maximum diameter (mm)	6.9 ± 3.3		7.1 ± 4.3		0.706
Aneurysm neck diameter (mm)	3.0 ± 2.5		3.3 ± 1.8		0.409
Dome to neck ratio	2.1 ± 0.9		1.9 ± 0.7		0.024
Aneurysm size groups					
< 7 mm	89	(56.7 %)	62	(56.4 %)	0.378
7-12 mm	58	(36.9 %)	36	(32.7 %)	
> 12 mm	10	(6.4 %)	12	(10.9 %)	
Aneurysm volume (mm ³)	152 ± 447		223 ± 493		0.237
Aneurysm volume groups					
≤ 15 mm ³	29	(18.5 %)	26	(23.6 %)	0.702
> 15-35 mm ³	33	(21 %)	20	(18.2 %)	
> 35-75 mm ³	31	(19.7 %)	18	(16.4 %)	
> 75-200 mm ³	37	(23.6 %)	23	(20.9 %)	
> 200 mm ³	27	(17.2 %)	23	(20.9 %)	

Tabelle 7: Vergleich biometrischer Aneurysmadaten von RIA und UIA.

Statistische Unterschiede hinsichtlich der Größe der Aneurysmata ergaben sich weder beim maximalen Durchmesser ($p = 0,706$) noch bei der maximalen Halsweite ($p = 0,409$) in der Gegenüberstellung rupturierter und unrupturierter Aneurysmen. Auch das mit Hilfe der Software errechnete Aneurysmavolumen differierte nicht wesentlich ($p = 0,237$).

Lediglich das Kuppel-Hals-Verhältnis erwies sich in der RIA-Gruppe (2,1 mm) größer als in der UIA-Gruppe (1,9 mm; $p = 0,024$).

3.2.3 Dauer der Intervention

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)	Unruptured aneurysm (n=110, 41)	p-Value
Procedure time (min)	123 ± 59	139 ± 77	0.080

Tabelle 8: Vergleich der Interventionsdauer von RIA und UIA.

Bezüglich der Dauer für eine Okklusion eines nicht-rupturierten Aneurysmas und der eines geplatzten konnte kein Unterschied beobachtet werden ($p = 0,080$). Die durchschnittliche Dauer der endoluminalen Therapie belief sich in der UIA-Gruppe auf 139 min und in der RIA-Gruppe auf 123 min.

3.2.4 Behelfstechnik

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)	Unruptured aneurysm (n=110, 41)	p-Value
Technique			
Simple coiling	124 (79.0 %)	53 (48.2 %)	< 0.001
Balloon-assisted coiling	21 (13.4 %)	22 (21.7 %)	
Stent-assisted coiling	10 (6.4 %)	32 (29.1 %)	
Balloon- & stent-assisted coiling	2 (1.3 %)	3 (2.7 %)	

Tabelle 9: Vergleich der Therapietechniken von RIA und UIA.

Obgleich nun die additive Technik, Stent- bzw. Ballon-assistiert, oder die klassische Coilingtechnik verwendet wurde, die Interventionstechnik zeigte im Vergleich der RIA- und UIA-Gruppe eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$).

Wurde ein Aneurysma, von welchem eine SAB ausging (RIA), gecoilt, so beschränkte sich die interventionell eingesetzte Technik in der überwiegenden Zahl der Fälle, genauer 79,0 %, auf das klassische Coiling. War jedoch eine gerätschaftliche Assistenz nötig, so wurde öfter ein Ballon unterstützend intraluminal platziert (bei 13,4 % aller RIA-Interventionen) als ein Stent

einggelegt (bei 6,4 % aller RIA-Interventionen) oder die Kombination aus beiden (bei 1,3 % aller RIA-Interventionen) kam zum Tragen.

Handelte es sich hingegen um eine elektive Coilokklusion unversehrter Aneurysmata (UIA), so fand die einfache Coilingmethode nur in knapp der Hälfte der Fälle Einsatz (48,2 % der UIA-Interventionen). Deutlich häufiger wurde Gebrauch von der Stent-Assistenz (29,1 % der UIA-Interventionen) und der Ballonassistentz (21,7 % der UIA-Interventionen) gemacht. Vergleichbar selten wurden beide Methoden kombiniert (2,7 % der UIA-Interventionen).

3.2.5 Packungsdichte und Coilanzahl

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)	Unruptured aneurysm (n=110, 41)	p-Value
Number of coils	3 [IQR 2 – 5]	3 [IQR 2 – 5]	0.903
Packing density (%)	37.0 ± 15.0	36.8 ± 17.2	0.893

Tabelle 10: Vergleich Coilanzahl und Packungsdichte von RIA und UIA.

Im weiteren Vergleich zeigte sich eine durchschnittlich verwendete Coilanzahl von drei bei beiden Gruppen ($p = 0,903$) und wies ebenso wie die Packungsdichte ($p = 0,893$) keine Signifikanz auf.

3.2.6 Postinterventioneller MRRC-Grad

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)	Unruptured aneurysm (n=110, 41)	p-Value
MRRC grade after procedure			
I	78 (49.7 %)	51 (46.4 %)	0.080
II	41 (26.1 %)	19 (17.3 %)	
IIIa	27 (17.2 %)	24 (21.8 %)	
IIIb	11 (7 %)	16 (14.5 %)	

Tabelle 11: Vergleich der MRRC-Grade von RIA und UIA.

Analoge Verhältnisse zeigten sich auch in der Nachbetrachtung der initialen Erhebung des MRRC ($p = 0,080$). In etwa der Hälfte aller Interventionen konnte ein Verschlussgrad von MRRC I erzielt werden; in der RIA-Gruppe zu 49,7 %, in der UIA-Gruppe zu 46,4 %. Auch die prozentuale Verteilung der Grade MRRC II bis MRRC IIIb war hinsichtlich ihrer Ausgangssituation nicht signifikant verschieden.

3.2.7 Komplikationen

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)		Unruptured aneurysm (n=110, 41)		p-Value
Procedure-related complication					
No complication	107	(68.2 %)	87	(79.1 %)	0.226
Thrombosis	21	(13.4 %)	8	(7.3 %)	
Vasospasm	15	(9.6 %)	4	(3.6 %)	
Coil malposition	9	(5.7 %)	8	(7.3 %)	
Rupture	4	(2.5 %)	2	(1.8 %)	
Embolic event	1	(0.6 %)	1	(0.9 %)	

Tabelle 12: Vergleich der Interventionskomplikationen von RIA und UIA.

Zwischen der Gruppe der rupturierten und der nicht-rupturierten war es nicht möglich eine Signifikanz bezüglich der verschiedenen Komplikationsraten nachzuweisen ($p = 0,226$).

In der UIA-Kohorte verliefen 79,1 % aller Angiographien ohne dokumentierungswürdige Komplikationen. Thrombotische Ereignisse und Coil-Malpositionierungen traten jeweils in rund 7 % der Fälle ein. Seltener Komplikationen waren Vasospasmen, Rupturen und Embolien.

68,2 % der RIA-Interventionen wurden komplikationslos beendet. Weniger oft traten in absteigender Häufigkeit Thrombosierungen, Vasospasmen, Coil-Malpositionen, Rupturen oder Embolien auf. Vasospasmen wurden vermehrt bei rupturierten Aneurysmata beobachtet, was in direktem Zusammenhang mit dem extravasalem Blutvolumen steht (vgl. 1.6.7).

3.2.8 Zeitpunkt des Follow-Up's

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)	Unruptured aneurysm (n=110, 41)	p-Value
Time to follow-up (months)	7.3 ± 4.0	8.6 ± 4.4	0.011

Tabelle 13: Vergleich der Zeit bis zur ersten Nachsorgeuntersuchung von RIA und UIA in Monaten.

Eine signifikante Differenz war in der Dauer bis zur ersten Nachsorge-Untersuchung erkennbar ($p = 0,011$). Patienten mit der elektiven Therapie eines oder mehrerer zerebraler Aneurysmata (UIA) warteten im Median 8,6 Monate. Dem gegenüber standen Patienten mit rupturierten Aneurysmen (RIA) mit einem ersten Nachbeobachtungsintervall von 7,3 Monaten.

3.2.9 Coilkompaktierung im Follow-Up

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)	Unruptured aneurysm (n=110, 41)	p-Value
Coil compaction at follow-up	60 (38.0 %)	26 (23.6 %)	0.016

Tabelle 14: Vergleich der Coilkompaktierung von RIA und UIA.

Das unerwünschte Ereignis einer Coilkompaktierung trat verstärkt nach Coiling rupturierter Aneurysmata (38,0 %) und weniger häufig bei unrupturierten (23,6 %) (p-Wert = 0,016) ein.

3.2.10 MRRC-Grad im Follow-Up

	Ruptured aneurysm (n=157, 59)	Unruptured aneurysm (n=110, 41)	p-Value
MRRC grade at follow-up			
I	73 (46.5 %)	71 (64.5 %)	0.022
II	47 (29.9 %)	20 (18.2 %)	
IIIa	8 (5.1 %)	2 (1.8 %)	
IIIb	29 (18.5 %)	17 (15.5 %)	
Aneurysm recurrence at follow-up	40 (25.5 %)	22 (20.0 %)	0.297

Tabelle 15: Vergleich des MRRC-Grads von RIA und UIA in der ersten Nachuntersuchung.

Die Zeit zwischen der postinterventionellen Kontrollangiographie und der ersten Nachsorge sorgte auch für einen messbaren, signifikanten Unterschied ($p = 0,022$) zwischen der RIA- und UIA-Gruppe bezogen auf den MRRC-Grad. Wohingegen in der RIA-Gruppe im ersten Follow-Up 46,5 % den MRRC-Grad I erreichten, waren es in der UIA-Gruppe 64,5 %. Ebenso zeigte sich ein deutlich höherer Prozentsatz an therapierten Aneurysmata mit MRRC-Grad IIIa und MRRC IIIb in der RIA-Gruppe (23,6 %) verglichen mit der UIA-Gruppe (17,3 %).

3.2.11 Dynamik des MRRC-Grads

Unter Berücksichtigung des initialen MRRC-Grades und verglichen mit dem Follow-Up-MRRC-Grad, erhält man getrennte Reperfusionen bzw. Rezidivraten für unrupturierte und rupturierte Aneurysmen.

In 20,0 % der UIA-Fälle und in 25,5 % der RIA-Fälle rezidierten die Aneurysmen. Dies erreichte jedoch keine Signifikanz ($p = 0,297$). Der Blick auf die Gesamtheit der untersuchten Aneurysmata ließ eine Rezidivrate von 23,2 % erkennen. Somit kann hier keine Verbindung zwischen dem initialen Rupturstatus und einer Rezidivwahrscheinlichkeit aufgezeigt werden.

Zudem wurde die Konversionsrate betrachtet. 6,2 % der Aneurysmata, die in der initialen Angiographie einen MRRC-Grad von I erreichten, verschlechterten sich in einen der MRRC III-Grade. Bei Aneurysmen der Klasse II waren es 23,3 % ($p < 0,001$).

Aus der Analyse ergab sich zudem, dass 5,4 % der MRRC I-, 20,0 % der MRRC II- und 23,5 % der MRRC IIIa-Ergebnisse in der ersten Nachbeobachtung in die schlechteste MRRC-Klasse IIIb übergingen.

War es nicht möglich in der Intervention einen angestrebten Grad an Okklusion zu erreichen, kann dennoch eine ausreichende Hämostase im Aneurysmasack erzielt werden. Diese entsteht durch eine flussgeminderte Restperfusion mit lokaler, verzögerter Thrombosierung. So war auch eine Verbesserung des MRRC-Scores beim Follow-Up möglich. 62,7 % der MRRC IIIa-Fälle gingen in eine MRRC-Klasse von I oder II über, 44,4 % der MRRC IIIb-Fälle ($p = 0,123$).

Hieraus geht hervor, dass ein initialer Verschlussgrad der Klasse MRRC I die niedrigste Rezidivrate erreichte. Ein MRRC-Grad von II zeigte zwar häufiger Rezidive, allerdings signifikant seltener als ein Grad III-Aneurysma.

3.3 AUSWERTUNG DER REZIDIVENTWICKLUNG

Bei weiterführender Analyse konzentrierte sich der Fokus auf die Merkmale und Faktoren, welche das Entstehen eines Rezidivs eines behandelten Aneurysmas förderten.

Gegenübergestellt wurden gecoilte Aneurysmen, die rezidierten und solche, die nicht rezidierten.

3.3.1 Maximale Halsweite

Als höchstsignifikant stellte sich dabei zum einen die Halsweite des Aneurysmas heraus ($3,0 \pm 2,2$ mm für nicht-rezidivierende Aneurysmen; $3,6 \pm 2,1$ mm für rezidivierende Aneurysmen; $p < 0,001$). Aneurysmen, welche im Verlauf ein Rezidiv ausbilden, wiesen eine deutlich größere Halsweite auf im Vergleich zu nicht-rezidivierenden Aneurysmata.

3.3.2 Maximaler Durchmesser und Volumen

Zum anderen waren auch die Ergebnisse bezüglich des maximalen Durchmessers höchstsignifikant ($6,4 \pm 3,0$ mm für nicht-rezidivierende Aneurysmen; $8,8 \pm 5,0$ mm für rezidivierende Aneurysmen; $p < 0,001$). Dieser Parameter steht in Verbindung mit dem

Aneurysmavolumen. Auch für diesen Rechenwert ergab sich ein p-Wert von unter 0,001 mit einem medianen Volumen von 111 mm³ für nicht-rezidivierende und 388 mm³ für rezidivierende Aneurysmen. Des Weiteren korrelierte jenes Volumen neben dem maximalen Durchmesser ($r = 0,766$; $p < 0,001$) auch mit der verwendeten Coilanzahl ($r = 0,720$; $p < 0,001$). Beide Merkmale, Coilzahl und Durchmesser, korrelieren auch mittelstark bis stark miteinander und hoch signifikant ($r = 0,607$; $p < 0,001$).

3.3.3 Initialer MRRC-Grad

Untersucht man die Rezidive auf ihren initialen MRRC-Grad, so fällt auf, dass 24,2 % von einem MRRC Grad I ausgingen, wohingegen 55,6 %, also mehr als doppelt so viele, der nicht-rezidierten Aneurysmen den MRRC-Grad I besaßen ($p < 0,001$).

Direkt reziprok verhält es sich bei dem schlechtesten Raymond-Roy Grad. Bei den Rekurrenden zeigte sich sogar die doppelte, prozentuale Menge an MRRC III-Aneurysmen im Vergleich zu den Nicht-rekurrenden.

3.3.4 Packungsdichte und Coilanzahl

Es unterschieden sich auch signifikant die mediane Anzahl der in ein Aneurysma eingebrachten Coilschlingen ($p = 0,002$). In die nicht-rezidivierenden Gefäßpathologien wurden im Median 3 (IQR 2,0 – 5,0) und bei der rezidivierenden im Median 4 Coils (IQR 2,0 – 6,25) appliziert. Dementsprechend variierten auch die Packungsdichten beider Gruppen um 39,1 % ($\pm 20,4$ %) und 33,0 % (± 14 %) ($p = 0,018$).

3.3.5 Lageverteilung

Verschiedene aneurysmatragende Zerebralgefäße gingen zudem mit einer unterschiedlichen Rezidivneigung einher. Gecoilte Aneurysmen, welche zum späteren Zeitpunkt rezidierten, saßen signifikant häufiger der Arteria carotis interna, der Arteria cerebri anterior und der Arteria vertebralis auf, deutlich seltener hingegen der Arteria communicans posterior, der Arteria communicans anterior und der Arteria cerebri media ($p = 0,048$).

3.3.6 Weitere Merkmale der Rezidive

Weitere Merkmale wie das Geschlecht, das Alter, der Rupturstatus, das Kuppel-Hals-Verhältnis, die Behelfstechnik, die Eingriffszeit, die Coilarten, Komplikationen und die Follow-Up-Zeitspanne hatten in Bezug auf die Rezidivneigung keinen signifikanten Einfluss erkennen lassen.

3.4 BINÄRE LOGISTISCHE REGRESSION (BLR)

Der in 2.4.3 beschriebenen Methodik folgend, wurden jene als signifikant detektierten Items einer weiteren Analyse unterzogen, um deren Unabhängigkeit zu prüfen. Diese Testung erfolgte mittels binärem, logistischem Regressionsmodell.

3.4.1 Ein- und Ausschluss

Dieser Regression entzogen sich die Coilanzahl sowie das Aneurysmavolumen. In einer vorausgegangenen Prüfung auf Multikollinearität wiesen beide eine signifikante Korrelation mit dem Aneurysmadurchmesser auf.

Die Rezidividentifikation stellt vor allem die erste Nachuntersuchung in den Mittelpunkt. In die Analyse ging die Unterscheidung zwischen rupturierten und unrupturierten Aneurysmata, abgeleitet aus der deutlich unterschiedlichen Verteilung in den MRRC-Graden, ein.

Neben dem Aneurysmadurchmesser, der Halsweite, der Lokalisation und der Packungsdichte wurde also ebenso die MRRC-Verteilung mit dem Rupturstatus in die Regressionsanalyse überführt.

3.4.2 Ergebnisse der BLR

Die anschließend durchgeführte Regression zeigte, dass sich der Durchmesser mit einer Odds-Ratio von 1,145 (KI = 1,032-1,271) als unabhängiger Risikofaktor herausstellte. Darüber hinaus ließ sich eine Signifikanz bezüglich der initialen Raymond-Roy-Eingruppierung erkennen. Sie ist der zweite detektierte, unabhängige Risikofaktor, der mit einer Rezidiventwicklung postinterventionell korreliert (OR = 1,747; KI = 1,231-2,480; $p = 0,002$).

Die ermittelten Daten lassen zudem einen Zusammenhang zwischen einer Aneurysmaruptur und einem posttherapeutischen Rezidiv vermuten (OR = 1,656; KI = 0,863-3,179), doch konnte dies mit den vorliegenden Daten nicht eindeutig belegt werden.

Die Testung zeigte darüber hinaus, dass die untersuchten Merkmale Packungsdichte mit einer OR von 0,990 (KI = 0,968-1,011; $p = 0,341$), die Halsweite mit einer OR von 0,972 (KI = 0,762-1,126; $p = 0,444$) und die Aneurysmalokalisation mit einer OR von 1,014 (KI = 0,838-1,228; $p = 0,883$) nicht signifikant und unabhängig sind.

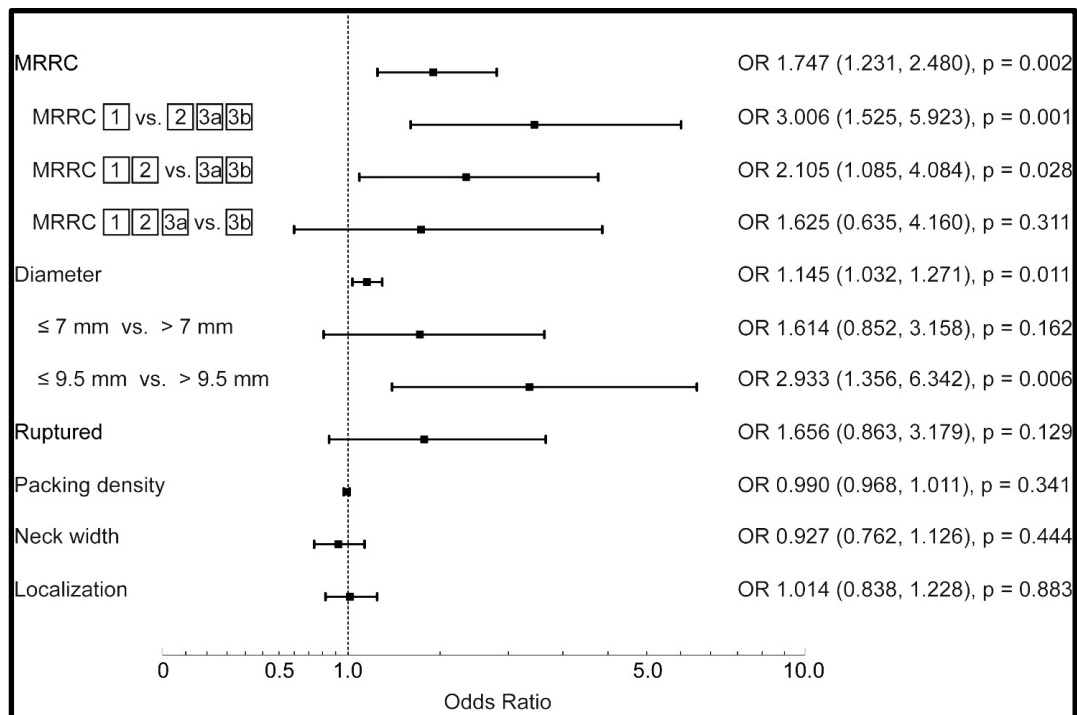


Abbildung 14: Analyse auf Unabhängigkeit der Parameter bzgl. Rezidiventwicklung mit Odds-Ratio.

3.5 DICHOTOMISIERUNG

3.5.1 Dichotomisierung der MRRC-Grade

Die primäre Datenlage bezüglich der postinterventionellen MRRC-Verteilung ist nach Verschlussgrad kategorisiert und dokumentiert. Zur erweiterten Analyse wurde eine Dichotomisierung vorangeschaltet, welche verschiedene MRRC-Klassen gruppiert und in die binäre, logistische Regression überführt. Aus der Abbildung 14 wird ersichtlich, dass die Unterscheidung in MRRC I – MRRC IIIa und MRRC IIIb mit einer OR von 1,625 und einem KI von 0,635-4,160 ($p = 0,311$) keine signifikanten Aussagen über die Rezidivneigung zulässt. Wohingegen die Gegenüberstellung von MRRC-Grades I-II versus MRRC-Grades IIIa-IIIb die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöht (OR = 2,105; KI = 1,085-4,084; $p = 0,028$). Die größte Signifikanz lieferte allerdings die Dichotomisierung von MRRC I versus MRRC II-IIIb. Die Odds-Ratio von 3,006 (KI = 1,525-5,923; $p = 0,001$) wies auf einen hohen Unterschied in der Rezidivwahrscheinlichkeit hin.

3.5.2 Dichotomisierung des maximalen Durchmessers

Der als unabhängiger Risikofaktor identifizierte Aneurysmadurchmesser kann ebenso detailliert analysiert werden. Sein metrisches Skalenniveau lässt verschiedenste Dichotomisierungen zu.

In einer ersten Rechnung wurde eine Trennlinie mit einem Durchmesser von 7 mm festgelegt, also in Gruppen von ≤ 7 mm und > 7 mm. Diese Grenze orientierte sich an einer etablierten Einteilung großer multizentrischer Studien [57]. Bei erneuter logistischen Regressionsanalyse zeigte sich eine nicht-signifikante Odds-Ratio von 1,614 (KI = 0,852-3,158; $p = 0,162$). Zur Ermittlung einer signifikanten Dichotomisierungsgrenze verwendete man primär eine ROC-Kurve. Anhand der relativen Häufigkeitsverteilung unter Beachtung von Sensitivität und Spezifität konnte der Youden-Index ermittelt werden, der ein Maß für den Trennwert größter Trennschärfe ist. So konnte ein Schwellenwert für den Durchmesser von 9,5 mm errechnet werden. Die dichotomen Gruppen, klassifiziert in $\leq 9,5$ mm und $> 9,5$ mm, waren anschließend Grundlage für die erneute Durchführung der binären, logistischen Regressionsanalyse. Deren Ergebnis erwies sich im Vergleich zu dem Schwellenwert mit 7 mm als hochsignifikant. Zudem konnte eine dreifach höhere Rate an Reperfusionen für Aneurysmen größer als 9,5 mm errechnet werden (OR = 2,933; KI = 1,356-6,342; $p = 0,006$).

IV. Diskussion

Es zeigt sich zusammenfassend, dass die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv nach erfolgter Coil-Aneurysmatherapie zu entwickeln signifikant ansteigt, wenn in der initialen Sitzung kein Raymond-Roy-Grad I oder II erreicht wurde. Ein direkter Zusammenhang zwischen Rupturstatus und Rezidiv konnte nicht gezeigt werden. Weiterhin lieferten die statistischen Auswertungen einen Schwellenwert von 9,5 mm hinsichtlich des Aneurysmadurchmessers. Gefäßerweiterungen oberhalb dieses Index korrelierten zudem mit einer Rezidiventstehung.

4.1 DISKUSSION DEMOGRAPHISCHER DATEN

Zu Beginn der Auswertungen stand das untersuchte Patientenkollektiv im Fokus der Analyse. Die demographische Verteilung umfasste neben nicht-signifikanten Merkmalen das durchschnittliche Alter und die Geschlechterverteilung. Auf das weibliche Geschlecht entfielen 70,4 % der Coilings.

In einer vergleichbar großen Studie mit 357 inkludierten Patienten, durchgeführt von Krzyzewski *et al.* [58] im Jahre 2018, belief sich der weibliche Anteil auf rund 65 %. Sie untersuchten den Einfluss des Geschlechts auf das quantitative Auftreten von zerebralen Aneurysmen sowie deren Charakteristika. Es wurde des Weiteren konstatiert, dass weibliche Patienten eher zur Entwicklung multipler Aneurysmata neigen [58]. In einer weiteren Studie mit 265 Patienten von Grochowski *et al.* [59] waren circa 74 % der Betroffenen Frauen. Die externe Validität der Promotionsstudie hinsichtlich der Überrepräsentation des weiblichen Geschlechts erscheint demnach hoch.

Das ermittelte Durchschnittsalter der Therapierten betrug $54,1 \pm 12,2$ Jahre. Unrupturierte Aneurysmen sind in vielen Fällen Zufallsbefunde. Mit steigendem Alter erhöht die Frequenz der Gesundheitsuntersuchungen, welche asymptomatische, intrakranielle Aneurysmen aufdecken können. Das fünfte bis siebte Lebensjahrzehnt ist außerdem geprägt von einer zunehmenden Prävalenz und Kumulation von Aneurysma-Risikofaktoren, wie beispielsweise der arteriellen Hypertonie oder der Arteriosklerose [60, 61]. In der Studie, auf welcher diese Dissertation basiert, ist das resultierende Durchschnittsalter von 54,1 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,2 Jahren vergleichbar.

4.2 DISKUSSION DER INTERVENTIONS DATEN

4.2.1 Lageverteilung

Die in dieser Promotionsstudie untersuchten Gefäßpathologien saßen in 20,9 % der unrupturierten Fälle der Arteria carotis interna und in 68,8 % der rupturierten Fälle der Arteria communicans anterior und posterior auf.

Die Publikationen von Korja *et al.* [62] und von Zheng *et al.* [63] nehmen diesbezüglich Bezug. Korja *et al.* sahen rupturierte Aneurysmen in rund 46 % an den Communicans-Arterien, Zheng *et al.* in 60,7 %. Diese Werte sind mit denen in der promotionsbasierten Studie detektierten vergleichbar und zeigten eine Überrepräsentation der rupturierten Aneurysmata an diesen beiden Gefäßen.

Von 435 unrupturierten Aneurysmen detektierten Im *et al.* [64] in ihrer Analyse aus dem Jahre 2009 auch eine Mehrzahl mit 231 (53,1 %) der Aneurysmen an der Arteria carotis interna.

Der überwiegende Teil der Publikationen vermutete keine Korrelation zwischen einer Neigung zur Rezidivbildung und der Lokalisation des Aneurysmas. Darunter große, bekannte Studien von Raymond *et al.* und Cognard *et al.* [3, 11, 65]. Das durch die Promotionsstudie erbrachte Ergebnis ließ hingegen einen Zusammenhang von Trägergefäß und Rezidivneigung vermuten. Signifikant häufiger waren dabei in der Neuroradiologie des Klinikum rechts der Isar München die Arteria carotis interna, die Arteria cerebri anterior und die Arteria vertebralis betroffen.

4.2.2 Behelfstechnik

Es konnte anhand der vorliegenden Daten eine hohe Signifikanz hinsichtlich der Verfahrenstechnik identifiziert werden. Rupturierte Aneurysmen wurden häufiger durch klassische Coiltechnik ausgefüllt (79,0 % vs. 48,2 %). Wenn es sich um unrupturierte Aneurysmen handelte, wurde deutlich häufiger die Ballon- oder Stent-Unterstützung angewendet (50,8 % vs. 19,4 %).

Im klinischen Alltag stellt die Subarachnoidalblutung eine notfällige Handlungssituation dar, welche mit einer hohen Dringlichkeit einher geht und eine zügige Okklusion der zerebralen Blutungsquelle erfordert. Auf eine detaillierte und zeitintensive Planung der Prozedur sowie aufwendige Instrumentenwechsel wird meist zu Gunsten der Zeitoptimierung verzichtet. Primäres Ziel ist hierbei das Sistieren der Blutung aus dem verletzten Aneurysma. Erst sekundär gewinnt dann eine dichte Coil-Bepackung an Bedeutung.

Im Hinblick auf die Rezidivneigung nach erfolgreicher Coilokklusion wurde in der vorliegenden Forschungsarbeit keine signifikante Korrelation von Stent- und/oder Ballon-assistierten Behelfsverfahren erkannt.

Aktuelle Studien, unter anderem Phan *et al.* [66], sehen einen klaren Vorteil des Hilfsinstrumentariums bezüglich der Rezidivrate (12,7 % vs. 27,9 %). Auch zeigte sich eine ausgeprägtere Thrombosierungstendenz des Gefäßsacks. Allerdings war dabei, vor allem bei Anwendung des Stent-gestützten Coilings, eine signifikante Erhöhung der Mortalität von 0,2 % auf 1,4 % zu verzeichnen, was unter Umständen auf das eingebrachte Fremdmaterial zurückzuführen ist. Körperfremdes Material mit intravasaler Lage erzeugt lokale Flussänderungen und birgt so die Gefahr weiterer Komplikationen wie Thrombembolien.

Die in dieser Promotionsarbeit zugrundeliegenden Daten wurden nicht hinsichtlich der Mortalitätsrate ausgewertet, da diese Fälle mit fehlendem Follow-Up die Ausschlusskriterien erfüllten.

Auch das Hilfsinstrumentarium wird im Bereich der endovaskulären Aneurysmathherapie zunehmend weiterentwickelt. Aktuelle Publikationen schreiben dem Barrel-Stent, einem Stent mit mittiger Erweiterung, eine reduzierte Komplikationsrate zu [67]. Ein Prolabieren der Coilschlingen bei Stent-gestütztem Coiling ins Trägergefäß wird verhindert und die Okklusionsrate gesteigert (94.1 %), wodurch sich die Rezidivrate reduziert. Dies bietet sich vor allem für weithalsige Aneurysmakonfigurationen an.

Zudem hat sich vor allem zur Behandlung von weithalsigen Basilarisaneurysmen ein Stent-gestütztes Vorgehen etabliert. Bei der Verwendung von Y-Stents, welche teilweise auch als Double-Barrel-Stent geformt sind, ist statistisch eine markante Reduktion von Rezidiven und Komplikationen nachzuweisen (MRRC I von 83,3 % [68], 81,8 % [69], 95,6 % [70] im ersten Follow-Up).

4.2.3 Maximale Halsweite

Die univariante Analysierung zeigte weiter, dass die Halsweite ein Risikofaktor für die Rezidiventwicklung ist. Jedoch erkannte die Regression sie nicht als unabhängig auf Grund einer Korrelation mit dem Maximaldurchmesser ($r = 0.519$, $p < 0.001$). Nicht rezidivierende Aneurysmen charakterisierten sich unter anderem durch eine geringere Halsweite. Dieser Unterschied war signifikant ($3,0 \pm 2,2$ mm vs. $3,6 \pm 2,1$ mm).

Diverse neuroangiographische Studien beschreiben einen Grenzwert von 4 mm Halsweite, ab welcher die Reperusionsraten von 6 – 24 % (≤ 4 mm) auf 25 - 52 % (> 4 mm) stiegen [3, 71].

Auch Messungen mittels Inflow 4D-MR-Imaging der Forschungsgruppe Futami *et al.* [72] stellten einen erhöhten Einstrom in Carotis-Aneurysmen bei einer Halsweite über 4 mm fest. Zudem stützt eine Studie von Kaesmacher *et al.*, welche ebenfalls in der Neuroradiologie des Klinikum rechts der Isar durchgeführt wurde, den Verdacht einer höheren Rezidivneigung oberhalb dieser Halsweite [73].

Daneben bestärken auch physikalisch-physiologische Kräfte eine Abhängigkeit der Rezidivtendenz von der Halsweite. Diese korreliert mit der Kontaktfläche zwischen Trärgesäß und Aneurysma, von welcher die Reperfusion ausgeht. Je größer die Halsweite respektive die Aneurysmabasisfläche, desto größer die Kontaktfläche von Blutstrom und Aneurysma, desto mehr mechanische Flusskräfte wirken auf das Endothel des Aneurysmas, was wiederum zur Reperfusion führt.

Zusammenfassend sind so die in vorliegender Forschungsarbeit erhobenen Daten hinsichtlich der maximalen Halsweite valide. Allerdings ist festzuhalten, dass die multivariante Analyse die Halsweite nicht als unabhängigen Risikofaktor bestätigte. Dementsprechend ist es wahrscheinlich, dass sich einflussnehmende Kofaktoren der Analyse entziehen.

4.2.4 Maximaler Durchmesser

Zum einen wurde geprüft, ob sich der maximale Durchmesser bei der Gegenüberstellung rupturierter und unrupturierter Aneurysmen unterschied. Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Zum anderen liegt der Fokus auf der Rezidiventwicklung.

Eine im Jahr 2003 publizierte Studie von Raymond *et al.* [3] sammelte Patientendaten aus den vorangegangenen 10 Jahren und kategorisierte Merkmale vergleichbar mit den in der Promotionsstudie akquirierten. Daten über den Durchmesser sammelten sie zu insgesamt 501 Aneurysmen bezüglich deren Rezidivhäufigkeit. Dabei differenzierten die Forscher weiter zwischen behandlungsbedürftige und nicht-behandlungsbedürftige Rezidive. Für die Dichotomisierung des maximalen Durchmessers wurden Gruppen von 3 mm bis 9 mm und ≥ 10 mm definiert. Nach einer umfangreichen Analyse bestätigte sich die These und die Autoren postulierten einen Durchmesser von ≥ 10 mm als einen Risikofaktor für die Rezidiventwicklung nach Coiling. Auch eine weitere, aktuelle polnische Studie von Tomalski *et al.*, die die Risikofaktoren zerebraler Aneurysmen nach Coil-Therapie an 107 Patienten untersuchte, konnte bislang nur einen maximalen Durchmesser von > 10 mm als einzigen unabhängigen Risikofaktor identifizieren [74].

Dieses Ergebnis stützt die These dieser Promotionsarbeit. Sowohl in der univariante als auch im binären, logistischen Regressionsmodell zeigte sich der Durchmesser diesbezüglich signifikant. Die Dichotomisierungsanalyse lieferte einen Schwellenwert von 9,5 mm und im Vergleich zum Schwellenwert von 10 mm der Studie von Raymond *et al.* [3] können beide als vergleichbar angesehen werden.

Zusammenfassend ist wichtig hervorzuheben, dass in der analysierten Studie ein 9,5 mm-Durchmesser als unabhängiger Risikofaktor für die Rezidiventstehung identifiziert wurde und dies durch aktuelle wissenschaftliche Studien gestützt wird.

Andere Wissenschaftler, die sich mit coilbasierter Aneurysmaversorgung auseinandersetzten, erachteten einen weiteren Parameter für notwendig. Rahman *et al.* [75] sprechen der sogenannten Size-Ratio, also dem Verhältnis von Aneurysmagröße und Durchmesser des Gefäßes, einen hohen Stellenwert bei der Risikobeurteilung von Aneurysmarupturen zu.

$$\text{Size} - \text{Ratio} = \frac{\text{Durchmesser Aneurysma}}{\text{Durchmesser Gefäß}}$$

Nach deren Untersuchung von 40 Fällen korrelierte diese Size-Ratio mit dem Rupturstatus.

Für eine weiterführende Studie könnte in der Datenbank des Klinikums rechts der Isar dieser Parameter nachgetragen und dahingehend ausgewertet werden.

4.2.5 Packungsdichte

Beim Vergleich unrupturierter und rupturierter Aneurysmen war es hinsichtlich der Packungsdichte nicht möglich einen signifikanten Unterschied abzubilden. Ebenso bei der Analyse der Coilanzahl.

Beim Vergleich der Reperfusionraten zeigten sich jedoch statistisch belegbare, differente Packungsdichten. Im Verlauf rezidivierende Aneurysmen wiesen eine signifikant niedrigere Packungsdichte auf (33,0 % vs. 39,1 %).

Zahlreiche meist retrospektiv durchgeführte Studien nennen eine anzustrebende Packungsdichte von 20 % oder mehr [7-10]. Beispielhaft sei die große Studie der chinesischen Forscher Leng *et al.* [9] aus dem Jahre 2013 genannt, die eine Rezidivrate von 30,1 % bei erzielten Packungsdichten von unter 20 % beobachteten. Auf der anderen Seite korrelierte eine Packungsdichte über 20 % mit einer Rezidivrate von nur 0,9 %.

Zwar wurde in vorliegender Forschungsarbeit die initiale, durchschnittliche Packungsdichte der rezidivierenden Aneurysmen untersucht, doch nicht deren statistische Verteilung. Es wurden lediglich Durchschnittswerte für diesen Parameter erhoben, das Streumaß wurde hierfür nicht dezidiert angeführt. Der echte Cut-Off-Wert für den Packungsdichte-Rezidiv-Zusammenhang kann somit durch Ausreiser verzerrt sein. Hier hätte nicht von einer Normalverteilung des Parameters ausgegangen werden und, ähnlich dem Durchmesser, primär eine Verteilungsanalyse durchgeführt werden sollen.

Auch die große CARAT-Studie, welche 1001 Aneurysma-Patienten über 4 Jahre in 9 Zentren der USA beobachtete, zeigte eine starke Korrelation zwischen dem Verschlussgrad und einem Rezidiv bzw. der Nachblutungsrate [76].

Die im Klinikum rechts der Isar erzielten Packungsdichten sind mit einer Gesamt-Rezidivrate von 23,2 % mit vorangegangenen Studien vergleichbar [3, 77]. Zudem zeigte sich, dass die Packungsdichte nach Abschluss der multivarianten Analyse kein unabhängiger Risikofaktor war.

Ein weiterer bedeutender Faktor bei der Diskussion der Packungsdichte ist auch die fortschreitende Medizinprodukte-Entwicklung, welche eine zunehmend sichere und optimiertere Füllung des Aneurysmas ermöglicht. Hierunter fällt die Weiterentwicklung der Coileigenschaften. Stellvertretend hierfür seien die HydroCoils genannt, welche mit einem bioaktivem, hydrophilen Acrylpolymer beschichtet sind und durch Aufquellen eine optimalere Aneurysmaausfüllung gewährleisten. So reduziert sich statistisch die Rezidivrate [78].

4.2.6 Rupturstatus und initialer MRRC-Grad

Wohingegen die MRRC-Grade am Ende der initialen Behandlung sich bei der UIA- und RIA-Gruppe nicht signifikant unterschieden, trat eine relevante Differenz beim ersten Follow-Up auf. Dort wiesen signifikant mehr unrupturierte Aneurysmen den höchsten Thrombosierungsgrad MRRC I auf (64,5 % vs. 46,5 %). Rupturierte Aneurysmen wiesen häufiger den MRRC-Grad III auf (23,6 % vs. 17,3 %).

Dieses Ergebnis bestätigen auch eine Vielzahl an wissenschaftlichen Publikationen [3, 11, 12]. In der Studie von Cognard *et al.* [11] wurden nur Aneurysmen unter 1,5 cm untersucht, doch zeigte sich auch dabei eine erhöhte Rezidivrate bei rupturierten Aneurysmen (17 %) im Vergleich zu unrupturierten (7 %).

Unter Einbezug der histopathologischen Strukturveränderungen (siehe 1.4.4), welche durch eine Inflamationsreaktion eine Ruptur der Aneurysmawand begünstigen, ergibt sich ein weiterer prätherapeutischer Ansatzpunkt. In experimentellen MRT-Untersuchungen nach Ferumoxylol-Injektion konnte bei intrazerebralen, unrupturierten Aneurysmen in einer T2*-Gradientenecho-Sequenz die erhöhte Aktivität der Metalloproteasen der aktivierten Makrophagen (MCP-2 und MCP-9) nachgewiesen werden [79, 80]. Als Screeningparameter hat sich dies bislang nicht etabliert, wohl auf Grund noch unzureichender Studienlage. Jedoch verdient dieser Ansatz perspektivisch weitere Beachtung.

In der multivariaten Analyse der Promotionsstudie zeigte sich allerdings wegen Multikollinearität keine Unabhängigkeit des Risikofaktors „initialer Rupturzustand“.

Die Studie dieser Promotionsarbeit konstatiert jedoch, dass der beim Coiling erreichte MRRC-Grad einen unabhängigen Einfluss auf die weitere Entwicklung der Aneurysmaokklusion hat. Ist der initiale MRRC-Grad größer als I, so finden sich signifikant häufiger Aneurysmarezidive (MRRC II, IIIa und IIIb beim ersten Follow-Up). Nicht-rezidivierende Aneurysmen waren postinterventionell zu 55,6 % komplett okkludiert, rezidivierende nur zu 24,2 % ($p < 0,001$). Dies bestätigt die Studie aus dem Jahre 2002, die den Grundstein der Raymond-Roy-Klassifikation legte [3]. Die Forscher erkannten im Verlauf eines Jahres Rezidive bei 6,7 % der initial komplett-okkludierten Aneurysmen (vgl. 6,2 %), bei den Aneurysmen mit initial persistierender Halsperfusion 28,8 % (vgl. 23,3 %) und bei initialer Restperfusion der Aneurysmakuppel ca. 35,0 % (vgl. bei MRRC IIIa 36,3 %).

Auch die Nachfolgerstudie von Mascitelli *et al.* [4], die den dritten Raymond-Roy-Grad weiter unterteilte, stützt dieses Ergebnis wie auch Nachfolgestudien [5, 6].

Der initiale Rupturzustand steht so in Zusammenhang mit dem MRRC-Grad des ersten Follow-Up's. Auch ist dieser initiale MRRC-Grad signifikant verknüpft mit dem MRRC-Grad beim ersten Follow-Up, welcher anzeigt, ob ein Rezidiv vorliegt oder nicht.

Dementsprechend ist der initiale Rupturstatus über initialen MRRC-Status mit dem Risiko zur Rezidiventwicklung statistisch verbunden. Hierfür sprechen zum einen der unterschiedliche klinische Handlungsablauf von rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen und andererseits pathohistologische Strukturveränderungen. Ein behandeltes, rupturiertes Aneurysma ist somit mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit in Verbindung zu bringen. Insbesondere unter

Einbeziehung der zellulären Umbauprozesse der Aneurysmawand vor einer Ruptur [81-84] ist dies nachvollziehbar.

Im Patientenkollektiv der Promotionsstudie konnte zwar keine Signifikanz erreicht werden, allerdings war ein statistischer Trend zu beobachten, der den Rupturstatus mit der Rezidiventstehung in Verbindung bringt. Dies untermauert auch die Theorie einer multifaktoriellen Genese von Aneurysmen.

Somit ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialem Rupturstatus und Aneurysmarezidiv weder anhand der vorliegenden Daten bestätigen, noch sind bislang vergleichbare Studien hierüber veröffentlicht worden, was allerdings einen Zusammenhang keineswegs negiert. Eine größere Fallzahl wäre von Nöten, gegebenenfalls mit histologischer Aufarbeitung.

4.3 REFLEXION VON STUDIENAUFBAU UND METHODEN

Die Studie kann insbesondere auf Grund ihres retrospektiven Charakters mit bestimmten Störfaktoren und Fehlerquellen einhergehen. Unvollständige Daten in der Dokumentation stellten ein Ausschlusskriterium dar. Unter anderem wurden ungenau dokumentierte Kontrolluntersuchungen nach Clipping oder Coiling nicht in die Analyse aufgenommen, was auf einem Selektions-Bias, z.B. in Bezug auf den Untersucher, beruhen könnte. Als weiteres Beispiel fehlender Datensätze kann die Berechnung der packing density angeführt werden. Neuere Coils und Coilarten werden nicht regelmäßig im Programm „AngioSuite“ eingepflegt. Dies führt zum Ausschluss aus der Analyse. Somit lassen sich nur Aussagen bezüglich der bekannten GDC machen.

Eine weitere mögliche Einflussgröße kann aus den technischen Gegebenheiten einer Angiographie-Anlage resultieren. Die Angulation der beiden Bildebenen der Angiographie-Anlage ist nicht zwangsläufig orthogonal zueinander. Zur exakten Bestimmung des maximalen Durchmessers wird ein dreidimensionaler Datensatz benötigt, der in der Vielzahl der Fälle fehlt. Eine nachträgliche Korrektur der Daten ist nicht möglich. So gingen in die Analyse nur der maximal bestimmbare Durchmesser und die maximale bestimmbare Halsweite ein, basierend auf den vorhandenen Ebenen und Einstellungen.

Dies wiederum führt auch zu Limitationen in der Volumenberechnung mittels AngioSuite. Dieses Programm verwendet zwei Längenmessungen und geht vom Optimalzustand eines

runden, gleichförmigen, sakkulären Aneurysmas aus. Da dieser im klinischen Alltag selten anzutreffen ist, liegt hier ein potenzieller, technischer Messfehler. In der Studie von Woodward *et al.* aus dem Jahre 2013 lag dieser allerdings bei nur 2,2 % [55] (siehe auch 2.3.2.2).

Ebenso bedarf es einer Kalibration der Angiographie. Dies ist essenziell, um nachträgliche Längen- und Größenmessungen valide durchzuführen. Wurde der Arbeitsschritt präinterventionell nicht oder nicht ordnungsgemäß ausgeführt, resultieren Desinformation oder Informationsmangel. Zudem sei erwähnt, dass es sich auch bei dem Messwerkzeug im PACS-System nur um eine rechnerische Näherung des Realwerts handelt.

Bei der Akquise der demographischen Daten wurde für jedes Aneurysma ein separater Fall angelegt, was allerdings die statistische Verteilung verzerrt. Trägt bspw. eine 70-jährige Frau zwei Aneurysmen, welche unabhängig voneinander aufgelistet werden, so gehen ihr Geschlecht und ihr Alter mit doppelter Wichtung in die Berechnungen ein. Bei der Datenerhebung sollte allerdings der Schwerpunkt auf die Charakteristika der Aneurysmen, weniger auf die der Patienten gelegt werden, weshalb zugunsten beschriebener Methode entschieden wurde.

Zuletzt muss die Zeit bis zur ersten Nachsorgeuntersuchung nach initialem Coiling als Einflussfaktor diskutiert werden. Eine sehr breite Varianz kann hier entstehen. Taggenaue und verpflichtende Nachuntersuchungsintervalle sind im klinischen Alltag nicht realisierbar. Die Kontrollangiographie spiegelt nur den aktuellen Zustand wider. Aussagen wie lange ein Rezidiv bereits besteht, können nur eingeschränkt getätigt werden.

4.4 SCHLUSSFOLGERUNG DER REFLEXION

Die ermittelte demographische Struktur der diskutierten Studie wird von den wissenschaftlichen Publikationen bestätigt und bildet ein stabiles Fundament für tiefergehende Analysen.

Die erhobenen Untersuchungsparameter lieferten heterogene Diskussionsergebnisse. Die Lageverteilung als Prädiktorvariable traf auf eine uneinheitliche Studienlage. Bezüglich des Hilfsmittel-assistierten Coilings und der Packungsdichte war die Studienlage eindeutiger, stand jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen der Promotionsstudie. Übereinstimmungen mit wissenschaftlichen Studien fanden sich bei Analysen des maximalen Durchmessers von 9,5 mm, dem MRRC-Status im ersten Follow-Up und beim Rupturstatus.

V. Zusammenfassung

Das endoluminale Aneurysmacoiling ist Ausdruck der heutigen, hochentwickelten Medizin. Dennoch treten trotz komplikationslosen Prozeduren regelmäßig Reperfusionen am gecoilten Aneurysma auf. Die Risikofaktoren, die diese begünstigen, sind Gegenstand vergangener und aktueller Forschung. Die Studie dieser Promotionsarbeit setzte sich zum Ziel mittels einer großen Fallzahl Prädiktorparameter für die Rezidivbildung bei elektiv und notfällig gecoilten Zerebralaneyrismen zu identifizieren. Im Fokus standen hierbei initial Merkmale, die mit einer Aneurysmablutung, respektive einer Ruptur, korrelieren. Der Rupturstatus sowie die Packungsdichte der Coils im Aneurysmalumen und der Coil-Okklusionsgrades wurden unter Verwendung der modifizierter Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation hinsichtlich der Rezidivrate untersucht. Als Grundlage dienten dabei retrospektiv-ermittelte Daten aus 485 klinischen Fällen. Postanalytisch ging der primäre Okklusionsgrad als unabhängiger Risikofaktor für die Rezidiventwicklung hervor. War das Aneurysma vollständig verschlossen, sank die Wahrscheinlichkeit einer Reperfusion deutlich. War dies nicht möglich und eine Restperfusion am Aneurysmahals blieb erhalten, stieg das Risiko eines Rezidivs. Allerdings war dies signifikant niedriger als bei Reperfusionen am Aneurysmarand oder innerhalb der Coilschlangen. Rupturierte Aneurysmen unterschieden sich bezüglich des Okklusionsgrads erst im ersten Follow-Up von nicht-rupturierten; eine signifikante Korrelation zur Rezidivrate konnte jedoch nicht aufgezeigt werden. Die Packungsdichte war kein unabhängiges Merkmal, da sich eine Co-Abhängigkeit mit dem modifizierten Raymond-Roy-Okklusions-Grad zeigte. Der maximale Aneurysmadurchmesser hingegen konnte signifikant mit einer erhöhten Rezidivrate in Verbindung gebracht werden. Weiterführend ergab sich für diesen ein Schwellenwert von 9,5 mm. Größere Aneurysmen gehen somit mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einher als solche, deren maximaler Durchmesser unter diesem Wert liegt.

Abschließend konnten demnach der maximale Aneurysmadurchmesser und der erzielte Okklusionsgrad nach endovasculärem Coiling intrazerebraler Aneurysmen als unabhängige Prädiktorvariablen identifiziert werden. Daraus geht hervor, dass insbesondere bei größeren Aneurysmen auf eine möglichst vollständige Okklusion bei Ersttherapie geachtet werden sollte. Die Optimierung dieser ermittelten Rezidivprädiktoren durch den Interventionalisten kann damit zukünftig die Wahrscheinlichkeit einer Reperfusion reduzieren und dem Patienten eine möglichst lange Rezidivfreiheit prognostizieren.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Intrakranielle Blutversorgung durch den Circulus Willisii. (Eigene Abbildung)	6
Abbildung 2:	Aneurysmaformen. Das fusiforme Aneurysma (A) und sakkuläre Aneurysma (B).	7
Abbildung 3:	Digitale Subtraktionsangiographie eines Aneurysmas der A. cerebri media links. (Eigene Abbildung)	11
Abbildung 4:	Darstellung eines Clippings eines Aneurysmas der A. communicans anterior.	13
Abbildung 5:	Darstellung eines Wrappings eines fusiformen Aneurysmas.	14
Abbildung 6:	Darstellung der endovaskulären Coilingtherapie eines Aneurysmas der Arteria communicans anterior.	15
Abbildung 7:	Behelfstechniken der endovaskulären Aneurysmathherapie: Das Ballon-assistierte Coiling (A) und das Stent-assistierte Coiling (B). (Eigene Abbildung)	17
Abbildung 8:	Chronologie der wissenschaftlichen Arbeit.	22
Abbildung 9:	Aneurysmabiometrie: DSA-Darstellung eines Aneurysmas mit dem maximalen Durchmesser von 7,6 mm und maximalen Halsweite von 1,7 mm und die Aneurysma-Verhältnisparameter Dome-Neck-Ratio und Size-Ratio. (Eigene Abbildung)	26
Abbildung 10:	Messung des Volumens mit der App „Angiosuite Neuro Edition“.	27
Abbildung 11:	Modifizierte Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation. Einteilung nach komplettem Verschluss, also MRRC I (A), Reperfusion des Aneurysmahalses, also MRRC II (B) und intraluminale, sprich MRRC IIIa (C), oder wandgebundener Reperfusion, was einem MRRC IIIb entspricht (D).	31
Abbildung 12:	Berechnung der packing density mit der App „Angiosuite Neuro Edition“.	32
Abbildung 13:	Ein- und Ausschluss der Studienfälle im Flowchart.	38
Abbildung 14:	Analyse auf Unabhängigkeit der Parameter bzgl. Rezidiventwicklung mit Odds-Ratio.	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassische Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation	30
Tabelle 2:	Modifizierte Raymond-Roy-Okklusions-Klassifikation	30
Tabelle 3:	Einschlusskriterien der Studie	35
Tabelle 4:	Ausschlusskriterien der Studie	36
Tabelle 5:	Alter und Geschlecht in der Rupturanalyse	39
Tabelle 6:	Lagevergleich RIA und UIA	40
Tabelle 7:	Vergleich biometrischer Aneurysmadaten von RIA und UIA	40
Tabelle 8:	Vergleich der Interventionsdauer von RIA und UIA	41
Tabelle 9:	Vergleich der Therapietechniken von RIA und UIA	41
Tabelle 10:	Vergleich Coilanzahl und Packungsdichte von RIA und UIA	42
Tabelle 11:	Vergleich der MRRC-Grade von RIA und UIA	42
Tabelle 12:	Vergleich der Interventionskomplikationen von RIA und UIA	43
Tabelle 13:	Vergleich der Zeit bis zur ersten Nachsorgeuntersuchung von RIA und UIA in Monaten	43
Tabelle 14:	Vergleich der Coilkompaktierung von RIA und UIA	44
Tabelle 15:	Vergleich des MRRC-Grads von RIA und UIA in der ersten Nachuntersuchung	44

Literaturverzeichnis

1. Greve T, Sukopp M, Wostrack M, Burian E, Zimmer C, Friedrich B. Initial Raymond-Roy Occlusion Classification but not Packing Density Defines Risk for Recurrence after Aneurysm Coiling. *Clin Neuroradiol.* 2021;31(2):391-9.
2. Larsen N, Fluh C, Madjidyar J, Synowitz M, Jansen O, Wodarg F. Visualization of Aneurysm Healing : Enhancement Patterns and Reperfusion in Intracranial Aneurysms after Embolization on 3T Vessel Wall MRI. *Clin Neuroradiol.* 2020;30(4):811-5.
3. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke.* 2003;34(6):1398-403.
4. Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK, Polykarpou MF, Patel AA, Doshi AH, Gologorsky Y, Bederson JB, Patel AB. An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerv Surg.* 2015;7(7):496-502.
5. Stapleton CJ, Torok CM, Rabinov JD, Walcott BP, Mascitelli JR, Leslie-Mazwi TM, Hirsch JA, Yoo AJ, Ogilvy CS, Patel AB. Validation of the Modified Raymond-Roy classification for intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(9):927-33.
6. Mendenhall SK, Sahlein DH, Wilson CD, Filley AC, Ordaz J, Ahluwalia RK, Bakare WA, Huh A, Dancour E, Zaazoue MA, Shapiro SA, Cohen-Gadol AA. The Natural History of Coiled Cerebral Aneurysms Stratified by Modified Raymond-Roy Occlusion Classification. *World Neurosurg.* 2019;128:e417-e26.
7. Kawanabe Y, Sadato A, Taki W, Hashimoto N. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: correlation between coil packing density and coil compaction. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143(5):451-5.
8. Tamatani S, Ito Y, Abe H, Koike T, Takeuchi S, Tanaka R. Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(5):762-7.
9. Leng B, Zheng Y, Ren J, Xu Q, Tian Y, Xu F. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with detachable coils: correlation between aneurysm volume, packing, and angiographic recurrence. *J Neurointerv Surg.* 2014;6(8):595-9.
10. Sluzewski M, van Rooij WJ, Slob MJ, Bescos JO, Slump CH, Wijnalda D. Relation between aneurysm volume, packing, and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. *Radiology.* 2004;231(3):653-8.
11. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J. Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology.* 1999;212(2):348-56.
12. Plowman RS, Clarke A, Clarke M, Byrne JV. Sixteen-year single-surgeon experience with coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: recurrence rates and incidence of late rebleeding. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):863-74.
13. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke.* 1998;29(1):251-6.
14. Kretschmer T. Zerebrale Aneurysmen und Gefäßmalformationen. Berlin ; Heidelberg: Springer; 2017. 1 Online-Ressource (XII, 418 S. 300 Abb., 226 Abb. in Farbe) : p.
15. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke.* 2007;38(4):1404-10.
16. Hermann DM, Arnold M. Vaskuläre Neurologie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010. XIV, 354 S. : p.
17. (DGN) DGfNeV. Leitlinie S1 Subarachnoidalblutung (SAB). AWMF online2012. p. 8.
18. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. Vaskuläre Erkrankungen. Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 77-192.
19. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355-69.

20. C. H. Clinical neuropathology : text and color atlas. Demos, New York 2007, ISBN 978-1-888799-97-2, S. 70. 2007.
21. Hazama F, Kataoka H, Yamada E, Kayembe K, Hashimoto N, Kojima M, Kim C. Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. Light-microscopic study. Am J Pathol. 1986;124(3):399-404.
22. Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, Kojima M, Kang Y, Hazama F. Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. J Neurosurg. 1987;67(6):903-5.
23. Forsting M, Cognard C, Knaut M, Wanke I, Dörfler A, Forsting M, Küker W, Pierot L, Spelle L, Szikora I. Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms: From Diagnostic Work-Up to Endovascular Therapy: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
24. Siewert JR, Stein HJ, Allgöwer M. Chirurgie: mit integriertem Fallquiz - 40 Fälle nach neuer AO: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
25. Ludwig MR, Johannes; Ruppert, Volker. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Thieme; 2010.
26. V. LMRJR. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Thieme Verlag; 2010.
27. Müller-Leisse CT. Endovaskuläre Therapie intrakranieller Aneurysmen am Neuro Kopf Zentrum des Klinikums rechts der Isar - Vergleich von zwei Coiltypen [Dissertation]: Technische Universität München; 2020.
28. Eder M, Gedigk P. Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
29. Mattle H, Mumenthaler M. Kurzlehrbuch Neurologie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2015. 464 Seiten : p.
30. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low S-K, Krischek B, Auburger G, Simon M, Krex D, Arlier Z, Nayak N. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. Nature genetics. 2010;42(5):420.
31. Broderick JP, Brown Jr RD, Sauerbeck L, Hornung R, Huston III J, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. Stroke. 2009;40(6):1952-7.
32. Kataoka K, Taneda M, Asai T, Kinoshita A, Ito M, Kuroda R. Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms. A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. Stroke. 1999;30(7):1396-401.
33. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. Stroke. 2010;41(11):2505-11.
34. (DGN) DGfNeV. Leitlinie S1 Unruptierte intrakranielle Aneurysmen. AWMF online 2012. p. 5.
35. U. LKAK-LSGVW. Subarachnoidalblutung: Herausforderung einer Diagnose. Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 9 (1). 2008.
36. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. Lancet Neurol. 2014;13(1):59-66.
37. Wiebers DO, Investigators ISOUIA. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. The Lancet. 2003;362(9378):103-10.
38. Etminan N, Brown RD, Jr., Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, Torner JC, Derdeyn CP, Raabe A, Mocco J, Korja M, Abdulazim A, Amin-Hanjani S, Al-Shahi Salman R, Barrow DL, Bederson J, Bonafe A, Dumont AS, Fiorella DJ, Gruber A, Hankey GJ, Hasan DM, Hoh BL, Jabbour P, Kasuya H, Kelly ME, Kirkpatrick PJ, Knuckey N, Koivisto T, Krings T, Lawton MT, Marotta TR, Mayer SA, Mee E, Pereira VM, Molyneux A, Morgan MK, Mori K, Murayama Y, Nagahiro S, Nakayama N, Niemela M, Ogilvy CS, Pierot L, Rabinstein AA, Roos YB, Rinne J, Rosenwasser RH, Ronkainen A, Schaller K, Seifert V, Solomon RA, Spears J, Steiger HJ, Vergouwen MD, Wanke I, Wermer MJ, Wong GK, Wong JH, Zipfel GJ, Connolly ES, Jr., Steinmetz H, Lanzino G, Pasqualin A, Rufenacht D, Vajkoczy P, McDougall C, Hanggi D, LeRoux P, Rinkel GJ, Macdonald RL. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. Neurology. 2015;85(10):881-9.
39. E. GAK. Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen: Behandlungsoptionen und derzeitige Studienlage. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 9 (1). 2016:100.

40. Steiger HJ, Fritschi J, Seiler RW. Current pattern of in-hospital aneurysmal rebleeds. Analysis of a series treated with individually timed surgery and intravenous nimodipine. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;127(1-2):21-6.
41. Roos YB, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(4):490-3.
42. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*. 1983;13(5):479-81.
43. Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1987;67(3):329-32.
44. Moskopp D, Wassmann H. *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*: Schattauer; 2014.
45. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*. 1991;75(1):1-7.
46. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991;75(1):8-14.
47. Szikora I, Seifert P, Hanzely Z, Kulcsar Z, Berentei Z, Marosfoi M, Czirjak S, Vajda J, Nyary I. Histopathologic evaluation of aneurysms treated with Guglielmi detachable coils or matrix detachable microcoils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):283-8.
48. Bavinszki G, Talazoglu V, Killer M, Richling B, Gruber A, Gross CE, Plenck H, Jr. Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg*. 1999;91(2):284-93.
49. Nakahara T, Sakamoto S, Hamasaki O, Sakoda K. Post-mortem pathological examination of two patients after intraaneurysmal embolization using guglielmi detachable coils. *Interv Neuroradiol*. 2003;9(Suppl 1):57-62.
50. Groden C, Hagel C, Delling G, Zeumer H. Histological findings in ruptured aneurysms treated with GDCs: six examples at varying times after treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(4):579-84.
51. Kuwayama N. Endovascular Coiling of Intracranial Aneurysms. In: July J, Wahjoepramono EJ, editors. *Neurovascular Surgery : Surgical Approaches for Neurovascular Diseases*. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 185-91.
52. Hewitt TJM, B.; Patterson W.R., inventor; Sequent Medical Inc, assignee. Filamentary devices for treatment of vascular defects. USA2013.
53. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg*. 2013;119(1):146-57.
54. van Donkelaar C, Bakker NA, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS, Veeger NJ, van Dijk JMC, Molyneux AJ. The Impact of Treatment Delay on Outcome in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): Additional Analyses Comparing Neurosurgical Clipping vs. Endovascular Coiling. *Endovascular Coiling* (September 11, 2019). 2019.
55. Woodward K, Forsberg DA. AngioSuite: an accurate method to calculate aneurysm volumes and packing densities. *J Neurointerv Surg*. 2013;5 Suppl 3:iii28-32.
56. Woodward B. *Angiosuite Neuro Edition*. 5.61 ed. p. Screenshot.
57. Molyneux A, Kerr R, Group ISATC. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2002;11(6):304-14.
58. Krzyzewski RM, Klis KM, Kucala R, Polak J, Kwinta BM, Starowicz-Filip A, Stachura K, Piszczek K, Moskala M, Tomaszewski KA. Intracranial aneurysm distribution and characteristics according to gender. *Br J Neurosurg*. 2018;32(5):541-3.
59. Grochowski C, Litak J, Kulesza B, Szmygin P, Ziemianek D, Kamieniak P, Szczepanek D, Rola R, Trojanowski T. Size and location correlations with higher rupture risk of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci*. 2018;48:181-4.

60. Robert Koch-Institut AfEuG. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Gesundheitsberichterstattung. 2015;04:1.
61. Telefonischer Gesundheitssurvey 2003 (GSTel03) [Internet]. 2014.
62. Korja M, Kivisaari R, Rezai Jahromi B, Lehto H. Size and location of ruptured intracranial aneurysms: consecutive series of 1993 hospital-admitted patients. *J Neurosurg.* 2017;127(4):748-53.
63. Zheng Y, Zhou B, Wang X, Chen H, Fang X, Jiang P, Yang H, He C, Yang G, Song Y, An Q, Leng B. Size, Aspect Ratio and Anatomic Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: Consecutive Series of 415 Patients from a Prospective, Multicenter, Observational Study. *Cell Transplant.* 2019;28(6):739-46.
64. Im SH, Han MH, Kwon OK, Kwon BJ, Kim SH, Kim JE, Oh CW. Endovascular coil embolization of 435 small asymptomatic unruptured intracranial aneurysms: procedural morbidity and patient outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(1):79-84.
65. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Roy D. Follow-up of treated aneurysms: the challenge of recurrences and potential solutions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006;16(3):513-23, ix.
66. Phan K, Huo YR, Jia F, Phan S, Rao PJ, Mobbs RJ, Mortimer AM. Meta-analysis of stent-assisted coiling versus coiling-only for the treatment of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci.* 2016;31:15-22.
67. Muhl-Benninghaus R, Simgen A, Reith W, Yilmaz U. The Barrel stent: new treatment option for stent-assisted coiling of wide-necked bifurcation aneurysms-results of a single-center study. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(12):1219-22.
68. Aydin K, Balci S, Sencer S, Barburoglu M, Umutlu MR, Arat A. Y-Stent-Assisted Coiling With Low-Profile Neuroform Atlas Stents for Endovascular Treatment of Wide-Necked Complex Intracranial Bifurcation Aneurysms. *Neurosurgery.* 2020;87(4):744-53.
69. Zhao KJ, Yang PF, Huang QH, Li Q, Zhao WY, Liu JM, Hong B. Y-configuration stent placement (crossing and kissing) for endovascular treatment of wide-neck cerebral aneurysms located at 4 different bifurcation sites. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(7):1310-6.
70. Castano C, Terceno M, Remollo S, Garcia-Sort MR, Dominguez C. Endovascular treatment of wide-neck intracranial bifurcation aneurysms with 'Y'-configuration, double Neuroform(R) stents-assisted coiling technique: Experience in a single center. *Interv Neuroradiol.* 2017;23(4):362-70.
71. Huang DZ, Jiang B, He W, Wang YH, Wang ZG. Risk factors for the recurrence of an intracranial saccular aneurysm following endovascular treatment. *Oncotarget.* 2017;8(20):33676-82.
72. Futami K, Misaki K, Uno T, Kamide T, Nakada M. Effect of Neck Size on the Inflow Magnitude Evaluated on 4D Flow MRI in Unruptured Internal Carotid Artery Aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(10):105116.
73. Kaesmacher J, Muller-Leisse C, Huber T, Boeckh-Behrens T, Haller B, Shibani E, Friedrich B, Zimmer C, Dorn F, Prothmann S. Volume versus standard coils in the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(10):1034-40.
74. Tomalski W, Knap D, Zak A, Binek L, Dewerenda-Sikora M, Krzan A, Puz P, Tomalski M, Sieron D, Piwowarski W, Kuczmik W, Lasek-Bal A. Recanalisation of cerebral artery aneurysms treated endovascularly - a midterm follow-up. *Neurol Neurochir Pol.* 2020.
75. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, Levy EI, Meng H, Mocco J. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke.* 2010;41(5):916-20.
76. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR, Investigators C. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke.* 2008;39(1):120-5.
77. Futchko J, Starr J, Lau D, Leach MR, Roark C, Pandey AS, Thompson BG. Influence of smoking on aneurysm recurrence after endovascular treatment of cerebrovascular aneurysms. *J Neurosurg.* 2018;128(4):992-8.
78. Cloft HJ, Investigators H. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(1):152-4.
79. Shimizu K, Kushamae M, Aoki T. Macrophage Imaging of Intracranial Aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2019;59(7):257-63.

80. Hasan DM, Mahaney KB, Magnotta VA, Kung DK, Lawton MT, Hashimoto T, Winn HR, Saloner D, Martin A, Gahramanov S, Dosa E, Neuwelt E, Young WL. Macrophage imaging within human cerebral aneurysms wall using ferumoxytol-enhanced MRI: a pilot study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(4):1032-8.
81. Frosen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemela M, Hernesniemi J, Jaaskelainen J. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke.* 2004;35(10):2287-93.
82. Tulamo R, Frosen J, Junnikkala S, Paetau A, Pitkaniemi J, Kangasniemi M, Niemela M, Jaaskelainen J, Jokitalo E, Karatas A, Hernesniemi J, Meri S. Complement activation associates with saccular cerebral artery aneurysm wall degeneration and rupture. *Neurosurgery.* 2006;59(5):1069-76; discussion 76-7.
83. Tulamo R, Frosen J, Paetau A, Seitsonen S, Hernesniemi J, Niemela M, Jarvela I, Meri S. Lack of complement inhibitors in the outer intracranial artery aneurysm wall associates with complement terminal pathway activation. *Am J Pathol.* 2010;177(6):3224-32.
84. Marbacher S, Marjamaa J, Bradacova K, von Gunten M, Honkanen P, Abo-Ramadan U, Hernesniemi J, Niemela M, Frosen J. Loss of mural cells leads to wall degeneration, aneurysm growth, and eventual rupture in a rat aneurysm model. *Stroke.* 2014;45(1):248-54.