

Aus der Klinik für Neuroradiologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Endovaskuläres Management von Bifurkationsaneurysmen der Arteria cerebri media

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Florian Hagen

aus Caen (Frankreich)

Magdeburg 2020

# Dokumentationsblatt

## Bibliographische Beschreibung:

Hagen, Florian: „Endovaskuläres Management von Bifurkationsaneurysmen der Arteria cerebri media“ – 2020, 58 Blatt, 15 Abbildungen, 15 Tabellen

## Kurzreferat

Die optimale Therapie von Aneurysmen der Arteria cerebri media (ACM) Bifurkation wird kontrovers diskutiert. Einerseits bietet der einfache und kurze Zugangsweg über die pterionale osteoplastische Trepanation die Möglichkeit einer neurochirurgischen Intervention ohne Lädierung relevanter Hirnstrukturen. Auf der anderen Seite erfolgte in den letzten Jahren eine stetige innovative Entwicklung endovaskulärer Behandlungstechniken und Systeme, wie dem Woven-Endobridge Device (WEB-Device). Retrospektiv wurde ein Vergleich der verschiedenen endovaskulären Devicearten hergestellt und mit neurochirurgischen Studien und Literaturergebnissen verglichen. Des Weiteren wurden potentielle Einsparmöglichkeiten im Behandlungsablauf elektiver Patienten analysiert, da der steigende Kostendruck im Gesundheitswesen zu einem immer effizienteren Arbeiten zwingt. Eine mögliche Kostenreduktion stellte die postprozedurale Überwachung ohne Intensivstationen dar. Daneben ergab sich bei elektiven Patienten die Frage nach der Notwendigkeit eines zweizeitigen Vorgehens mit der Intervention vorgeschalteter Panangiographie sowie das Risikoprofil einer Prämedikation mit doppelter Antiaggregation mittels eines ADP-Rezeptor-Antagonisten und Acetylsalicylsäure (ASS).

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass die Verwendung neuer Behandlungssysteme einer „learning-curve“ unterliegt, die ohne Erhöhung der Komplikationsrate, aber mit einer initial erhöhten Reinterventionsrate einhergeht. Die endovaskuläre Therapie von ACM Bifurkationsaneurysmen stellt sich als äquivalente Therapie zur mikrochirurgischen Intervention dar. Mögliche Kosteneinsparungen können durch eine Reduktion des stationären Aufenthaltes erzielt werden, ohne signifikant das Outcome der Patienten zu gefährden. Ebenfalls bietet die doppelte Thrombozytenantiaggregation einen sicheren Schutz vor thromboembolischen Komplikationen, ohne dabei das Blutungsrisiko zu erhöhen.

Schlüsselwörter: ACM Bifurkation, endovaskuläre Therapie, WEB-Device, doppelte Antiaggregation

# Inhalt

1. Dokumentationsblatt .....	2
2. Abkürzungsverzeichnis .....	4
3. Abbildungsverzeichnis .....	5
4. Tabellenverzeichnis.....	6
5. Einleitung .....	7
5.1. Allgemeiner Teil.....	7
5.2. Mikrochirurgische Optionen.....	8
5.3. Entwicklung der endovaskulären Therapie.....	8
5.4. Endovaskuläre Therapie.....	9
5.5. Ökonomie.....	10
5.6. Antiaggregation .....	11
6. Material und Methoden .....	12
6.1. Zielsetzung.....	12
6.2. Studiendesign.....	12
6.3. Ablauf .....	13
6.4. Auswertung.....	18
6.5. Statistische Analyse .....	18
6.6. Ethikkommission .....	18
7. Ergebnisse .....	19
7.1. Deskriptive Statistik - Patientenkollektiv .....	19
7.2. Diagnostische Angiographien bei elektiv therapierten Patienten .....	25
7.3. Postoperative intensivmedizinische Betreuung bei elektiven Patienten .....	28
7.4. Doppelte Antiaggregation bei elektiven Patienten.....	29
7.5. Coiling/SAC gegen WEB-Device bei elektiven Patienten .....	32
8. Diskussion .....	33
8.1. Diagnostische Angiographien bei elektiv therapierten Patienten .....	33
8.2. Postoperative intensivmedizinische Betreuung bei elektiven Patienten .....	35
8.3. Bietet das WEB-Device gegenüber dem Coiling/SAC Vorteile? .....	36
8.4. Doppelte Antiaggregation bei elektiven Patienten.....	39
8.5. Vergleich der endovaskulären Therapie mit dem mikrochirurgischen Ansatz .....	41
9. Zusammenfassung .....	45
10. Literaturverzeichnis.....	46
11. Danksagung.....	55
12. Ehrenerklärung .....	56
13. Darstellung des Bildungsweges.....	57
14. Liste der Veröffentlichungen.....	58

## Abkürzungsverzeichnis

ACM.....	Arteria cerebri media
ADP-Rezeptorantagonist.....	Adenosin Diphosphatidyl Rezeptorantagonist
ASS.....	Acetylsalicylsäure
CE.....	Contrast enhanced
CT-Angiographie.....	Computertomographie Angiographie
DSA.....	Digitale Subtraktionsangiographie
EVT.....	Endovaskuläre Therapie
GCS.....	Glasgow Coma Scale
H&H.....	Hunt and Hess
HADS.....	Hospital Anxiety and Depression Scale
ICU.....	Intensive care unit
ITS.....	Intensivtherapiestation
MR-A.....	Magnetresonanzangiographie
PFD.....	Pipeline Flow-Diverter
RROC.....	Raymond Roy Classification
SAB.....	Subarachnoidalblutung
SAC.....	Stent-assistiertes-Coiling
SFD.....	Silk Flow-Diverter
TOF.....	Time of flight
WEB-Device.....	Woven-Endobridge Device

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Devicearten.....	9
Abbildung 2: Studiendesign .....	12
Abbildung 3: Glasgow Coma Scale (GCS), (Teasdale et al. 2014).....	13
Abbildung 4: Fisher Scale (Fisher et al. 1980).....	13
Abbildung 5: Hunt and Hess Classification (H&H), (Hunt et al. 1968).....	13
Abbildung 6: Antiaggregation und Antikoagulation .....	14
Abbildung 7: Gruppierung nach Aneurysmagrößen .....	15
Abbildung 8: Interventionstechniken .....	15
Abbildung 9: A präinterventionell; B postinterventionell nach SAC;.....	16
Abbildung 10: Raymond-Roy-Classification (RROC), (Raymond et al. 2003).....	16
Abbildung 11: Modified ranking scale (mRS), (Banks et al. 2007).....	16
Abbildung 12: Follow-Up-Untersuchungen gesamt.....	17
Abbildung 13: Altersverteilung Mediabifurkationsaneurysmen .....	20
Abbildung 14 Interventionszahlen 2008 – 2017.....	24
Abbildung 15: American Journal of Neuroradiology March 2019, 40 (3) 503-509; [66].....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung ACM Aneurysmen.....	7
Tabelle 2: Patientenkollektiv .....	19
Tabelle 3: Größenverteilung.....	20
Tabelle 4: Outcome bei rupturierten ACM Bifurkationsaneurysmen .....	21
Tabelle 5: Outcome bei inzidentellen ACM Bifurkationsaneurysmen.....	21
Tabelle 6: Sterbetafel – Krankenhausaufenthalt.....	22
Tabelle 7: Sterbetafel – Follow-Up-Zeitraum ACM Bifurkationsaneurysmen .....	23
Tabelle 8: Diagnostische Angiographie bei elektiven Patienten – Vergleich .....	25
Tabelle 9: Nachbehandlungsbedürftige Aneurysmen bei diagnostischer Angiographie im Rahmen der Behandlung.....	26
Tabelle 10: Diagnostische Angiographie – Komplikationen.....	27
Tabelle 11: Postoperative intensivmedizinische Betreuung .....	28
Tabelle 12: Antiaggregation – Gegenüberstellung .....	29
Tabelle 13: Antiaggregation – Komplikationen .....	30
Tabelle 14: Antiaggregation – Kontroll-CT nach Intervention – Pathologien .....	31
Tabelle 15: Gegenüberstellung Coil/SAC und WEB-Device.....	32

# Einleitung

## Allgemeiner Teil

Etwa 2-3% der Bevölkerung weisen Aneurysmen der zerebralen Gefäße auf [1, 2]. Viele dieser Aneurysmen werden zufällig gefunden. Am häufigsten befinden sie sich im Bereich der Arteria cerebri media (ACM) [3]. Ihr prozentualer Anteil variiert von Studie zu Studie zwischen 14-44%, bezogen auf alle zerebralen Aneurysmen (siehe Tabelle 1). Hauptsächlich verantwortlich für diese große Diskrepanz ist die Selektion von wahlweise rupturierten oder elektiv gefundenen Aneurysmen im Studiendesign. Grundsätzlich stellt die ACM aber eine der wichtigsten Prädilektionsstellen intrakranieller Aneurysmen dar.

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung ACM Aneurysmen

Studie/Quelle	N Fälle Gesamt	N Fälle ACM Gesamt	Anteil ACM Prozentual
[4] Molyneux et al.	2143	303	14,13%
[5] Wiebers et al.	1449	585	40,37%
[6] Wiebers et al.	4060	1179	29,03%
[7] Sonobe et al.	446	158	35,42%
[8] Rinne et al.	1314	561	42,69%
[2] Vlak et al.	864	303	35%

Risikofaktoren für die Entstehung intrakranieller Aneurysmen sind hauptsächlich ein Nikotinabusus [9], der Hypertonus [10], das weibliche Geschlecht sowie ein Alter von über 50 Jahren [2]. Zwar rupturieren nur ca. 1/3 aller Aneurysmen [11], allerdings sind die Folgen einer durch die Ruptur entstehenden Subarachnoidalblutung für viele Patienten mit starken Alltagseinschränkungen oder sogar dem frühzeitigen Tod verbunden. So wurde 2005 in der International Subarachnoidal Aneurysm Trial Studie, kurz ISAT, eine persistierende Morbidität oder Mortalität bei 26% der endovaskulär beziehungsweise 36% der neurochirurgisch therapierten Patienten gefunden [12]. Besonders die Größe [11] und die Lokalisation der Aneurysmen [6] scheinen positiv mit dem Rupturrisiko zu korrelieren. Anatomisch gesehen, teilt sich die Arteria carotis interna intradural in die Arteria cerebri media und die Arteria cerebri anterior auf. Aus der ACM entspringen lenticostriatale Gefäße, welche sowohl das Pallidum, den Thalamus, das Striatum als teilweise auch die Capsula Interna und somit essentielle Regionen der motorischen Befehlsinitiierung versorgen. Schließlich verzweigt sich das Hauptgefäß lateral zwischen Temporallappen und Inselrinde in der Fossa lateralis [13]. Die daraus entstehenden Trunci werden in frontal/inferior und temporal/superior unterteilt, wobei sich an dieser Gabelung die meisten ACM Aneurysmen finden [14]. Je nach Fachrichtung findet im klinischen Alltag eine Unterteilung in einen proximalen, einen Bifurkations- und einen distalen Teil statt [14].

Bedingt durch die fortschreitende Technisierung und den stetigen Wunsch einer minimalinvasiveren Medizin änderten sich auch die Behandlungsmöglichkeiten. Deshalb stellt sich in vielen vaskulären Abschnitten, die

sowohl neurochirurgisch als auch endovaskulär erreicht werden können, die Frage nach der favorisierten Therapie. Einer dieser Gefäßabschnitte stellt die Bifurkation der Arteria cerebri media dar.

### **Mikrochirurgische Optionen**

Der jahrelange Einsatz mikrochirurgischer Operationstechniken bei Bifurkationsaneurysmen der Arteria cerebri media hat dazu geführt, dass zahlreiche Sondervarianten der Bifurkationsgabel und verschiedene Operationstechniken sehr gut dokumentiert worden sind [15, 16].

Es gibt verschiedene Operationstechniken, um an die ACM zu gelangen, unter anderem über einen lateralen Schnitt der Schädelkalotte im Bereich der vorderen Schläfenschuppe, die sogenannte pterionale Kraniotomie. Insbesondere der technisch einfache Zugangsweg zur ACM-Bifurkation über eine pterionale Kraniotomie [17] zeigte in einigen Studien sowie Metaanalysen einen Vorteil zu Gunsten des mikrochirurgischen Clippens, weshalb dieser Zugang als Referenzzugang gewertet werden kann [18, 19]. Zunächst wird an der Haargrenze des frontotemporalen Übergangs die Haut inzidiert und die Gefäßkalotte eröffnet. Anschließend wird ein vertikaler Schnitt durch die Dura Mater gesetzt. Darunter liegend wird die sylvische Fissur sichtbar. Letztere kann wahlweise durch die Injektion einer Spülflüssigkeit, welche auch das Parenchym schont, oder mittels eines Spatels kontinuierlich geweitet und mittels Retraktoren fixiert werden, um schließlich die chirurgische Intervention an der ACM zu ermöglichen [15, 20]. Des Weiteren besteht die Möglichkeit über den superioren temporalen Gyrus an die ACM zu gelangen. Allerdings birgt diese Methode einige Nachteile in Form einer größeren Kalottenöffnung und dem erhöhten postinterventionellen Epilepsierisiko, weshalb sie nur eine Randerscheinung darstellt [17]. Nach dem Zugang zur Gefäßaussackung hat der Operateur mehrere Möglichkeiten. Unter anderem kann das Aneurysma geclippt, gewrappt oder mittels Bypass umgangen werden [21]. Hinsichtlich einer Ausschaltung des Aneurysmas stellt das Clipping immer noch die am meisten genutzte Technik dar.

Der verhältnismäßig komplikationsarme Zugangsweg in Kombination mit guten Mortalitäts-/Morbidityzahlen ist auch heute noch Anlass für einige Autoren den Grundsatz „clip first“ zu propagieren [22, 23].

### **Entwicklung der endovaskulären Therapie**

Bis zum Erscheinen der ISAT [4] im Jahr 2002 wurde noch nie ein Vergleich zwischen dem endovaskulären Coiling und dem neurochirurgischen Clipping zerebraler Gefäße in einer größer angelegten Studie gezogen. Kritik wurde in vielfacher Hinsicht dahingehend geäußert, dass die Nachsorge-/Follow-Up-Zeit zu gering sowie manche Aneurysmalokalisationen [24] unterrepräsentiert waren. Unter anderem die ACM, welche zudem nicht näher unterteilt wurde [24]. Im Follow-Up Zeitraum der ISAT Studie, welcher in einigen Länder mittlerweile bis zu 18 Jahre erfasst [25], propagieren etliche Autoren, dass die Ergebnisse lediglich auf Aneurysmen der anterioren Zirkulation anwendbar wären und dies auch nur, falls die symptomatischen Patienten sich in einem guten klinischen Zustand befinden [24, 26]. Mittlerweile finden sich neben den in der ISAT Studie benutzten klassischen Coils, Platinspiralen in allerlei Formen, Rigidität und Beschichtung, aber auch additive (Stents, Ballons) oder alternative Devices/Verfahrenstechniken wie intraaneurysmale oder intravasale Flow-Diverter.

## Endovaskuläre Therapie

Grundsätzlich lassen sich aktuell verschiedene Arten der endovaskulären Therapie (EVT) unterscheiden: unter anderem das einfache Coiling, das Stent-assistierte-Coiling (SAC), Ballon-assistiertes Coiling, der intravasale und extraaneurysmale Flow-Diverter und der intraaneurysmale Flow-Diverter (siehe Abb. 1). Neuere Techniken wie Stent Remodeling oder „neck bridging devices“ ergänzen das Portfolio. Die älteste und bekannteste Technik ist das Einsetzen von Platinspiralen, sogenannten Coils (Abb. 1a), in das Aneurysma. Hierdurch kommt es zur Stase und schlussendlich zum Verschluss der Gefäßaussackung.

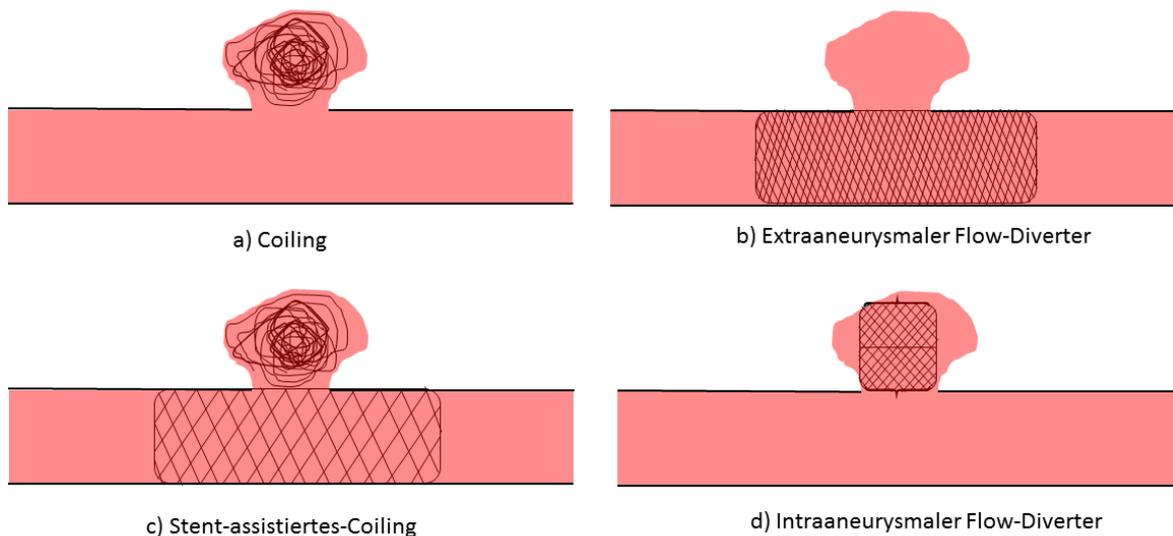


Abbildung 1: Devicearten

Allerdings sind besonders breitbasige Aneurysmen ausschließlich mittels Coiling schwierig zu therapieren, da die Coilschlingen drohen wieder herauszurutschen. Um dies zu verhindern, wurde erstmals 1997 das sogenannte Ballon Remodeling beschrieben [27]. Dabei wird ein Mikrokatheter im Aneurysma und ein weicher Ballon im Gefäß vor dem Aneurysma platziert. Kurzzeitig wird der Ballon expandiert, um die Coils im Aneurysma zu modellieren. Neuere Doppellumenballons ermöglichen heute, dass nach Behandlung des Aneurysmas in Remodeling-Technik durch den Doppellumenballon ein Stent platziert wird [28]. Mit Einführung des Neuroform Stents Anfang des neuen Jahrtausends, entwickelte sich die Kombination aus Stent und Coiling (SAC) (Abb. 1c), welche sich als besonders vorteilhaft für die Therapie breitbasiger Aneurysmen darstellte [29–32]. Die ersten Ergebnisse nach dessen Einführung waren vielversprechend [29, 31, 32]. In einer Vielzahl von Studien wurde die SAC-Technik mit der Ballon Remodeling Technik verglichen. In Augsburg entschied man sich tendenziell eher für die SAC-Technik, da diese mit erheblich höheren Okklusionsraten bei gleichwertigen Komplikationsraten einhergeht [33]. Als Ende 2007 die intravasalen (extraaneurysmale Lage) Flow-Diverter (Abb. 1b) auf den Markt kamen, unterschied man die SFD (Silk Flow-Diverter) von den PFD (Pipeline Flow-Diverter) [34]. Prinzipiell handelt es sich um engmaschigere Stents mit dem Effekt, den Blutstrom im Lumen des arteriellen Gefäßes zu behalten und somit die Perfusion des Aneurysmas zu verhindern. Mit Verschlussraten von bis zu 95% nach 12 Monaten bei gleichzeitig insgesamt relativ niedrigen Komplikationsraten von 8,6%

konnten extraaneurysmale Flow-Diverter eine Äquivalenz mit anderen Devices erreichen [35]. Bei ähnlich guter Aneurysmaokklusion hatten die PFD eine insgesamt signifikant geringere Komplikationsrate als die SFD, weshalb erstere auch im Universitätsklinikum Augsburg und Klinikum Vogtareuth zum Einsatz kamen [36]. Nach der Entwicklung der intravasalen Flow-Diverter wurde die Technologie unter Nutzung eines den Blutfluss modulierenden beziehungsweise unterbrechenden Effekts auf intraaneurysmale Systeme übertragen. Das aktuelle auf dem Markt erhältliche Device mit Zulassung in Europa und den USA, ist das sogenannte Woven-Endobridge Device (WEB-Device von Microvention/Terumo, Inc., Aliso Viejo, CA, USA). Es handelt sich hierbei um einen aus Nitinol geflochtenen Hohlkörper, welcher sich durch Zurückziehen des Mikrokatheters expandiert. Ähnlich wie bei den Platinspiralen (Coils) kommt es durch die Stase zur Koagulation und letztendlich zum Verschluss des Aneurysmas. Entwickelt wurde das WEB-Device (Abb. 1d) für die Behandlung breitbasiger Aneurysmen [37, 38]. Mit der 2017 vorgestellten WEB-IT Studie sollte nach der europäischen Marktzulassung auch die Zulassung für den amerikanischen Markt erreicht werden. Hierbei handelte es sich um eine große prospektive Studie, bei welcher alle Aneurysmen des Circulus willisii sowie rupturierte und unrupturierte Aneurysmen von insgesamt 27 Zentren eingeschlossen wurden [39]. Nachteilig war neben der Lokalisationsdiversität, der Einschluss morphologisch verschiedener Aneurysmen, welche durch eine Vielzahl unterschiedlicher Interventionalisten behandelt wurden.

## **Ökonomie**

In Zeiten des steigenden Effizienzdruckes, stellte sich immer häufiger die Frage nach der individuell adäquaten Therapie für den Patienten, welche im Konsens mit der Gewinnmaximierung des Unternehmens steht [40–43]. Hierbei unterscheiden sich die Kostenkalkulationen der Studien massiv. Auf der einen Seite werden die primären Kosten, bestehend aus Material und Eingriff, für das Clipping niedriger angesetzt [44, 45] als für den korrespondierenden Einsatz von Coils. Andererseits sehen manche Studien den Einsatz von Coils langfristig als niedriger an, da die gesamten direkten und indirekten Kosten geringer ausfallen. Die Gesamtaufenthaltsdauer ist nach mikrochirurgischer Therapie in den USA bei elektiven wie auch akut symptomatischen Patienten signifikant länger als nach Coiling [46]. Chirurgisch therapierte Elektivpatienten (7-16 Tage) haben im Vergleich zu endovaskulär therapierten Patienten (2-8 Tage) eine erheblich längere postinterventionelle Aufenthaltsdauer. Zusätzlich werden neurochirurgisch therapierte Patienten postinterventionell länger intensivmedizinisch nachbetreut [47]. So verwundert es kaum, dass sowohl bei rupturierten als auch bei unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen ein höherer Investitionsaufwand bei neurochirurgischem Einsatz getätigt werden muss [46]. Hauptsächlich verantwortlich für die hohen Gesamtkosten nach Subarachnoidalblutung (SAB) sind die langen ITS-Aufenthalte sowie der schlechte Zustand des Patienten bei Einlieferung [48]. So entfallen alleine 56% der Gesamtkosten der Intensivtherapiestation auf das Personal [49]. Zusätzlich scheinen SAB Patienten nach erfolgreichem mikrochirurgischen Einsatz längere Rehabilitationszeiten aufzuweisen und zudem zuhause für längere Zeit auf Hilfe angewiesen zu sein [48].

## **Antiaggregation**

Derzeit gibt es weder eine nationale noch eine internationale Leitlinie für die optimale Therapieempfehlung eines rupturierten und auch eines nicht rupturierten Aneurysmas. Thromboembolische Ereignisse stellen den Hauptmorbidityfaktor während und nach der endovaskulären Therapie elektiver, intrakranieller Aneurysmen dar [50]. Ziel der Behandlung ist die richtige Balance zwischen einer ausreichenden Antiaggregation bei einem niedrigen Blutungsrisiko und wird von jedem Therapiezentrum unterschiedlich gehandhabt. Die Mehrzahl der endovaskulären Devicearten benötigt keine oder nur eine simple, passagäre Antiaggregation mittels ASS (Acetylsalicylsäure) (100mg). Ausnahmen sind die Stent assistierten Interventionen sowie die extra-aneurysmalen Flow-Diverter. Diese benötigen postinterventionell eine doppelte Antiaggregation mittels ASS (100mg einmal täglich) sowie eines ADP-Rezeptor-Antagonisten (Adenosindiphosphatidyl-Rezeptor-Antagonist) (z.b. Clopidogrel 75mg einmal täglich). Der größte Nachteil dabei ist die langfristige Behandlung mittels ASS (100mg), welche Patienten aus Augsburg über sechs Monate beziehungsweise ein Jahr nach Stent-beziehungsweise Flow-Diverter-Einsatz erhalten. Lediglich arteriosklerotische Patienten erhalten dauerhaft ASS (100mg). Bereits 1996 zeigte die CAPRIE Studie, dass sich die Rate an TIAs oder zerebralen Ischämien durch die Gabe von Clopidogrel senken ließ [51]. Allerdings wies 2004 die MATCH Studie auf eine erhöhte Blutungsneigung von Clopidogrel (75mg) mit ASS (75mg) hin. Hierbei wurden Hochrisikopatienten mit bereits stattgehabten TIAs/zerebralen Ischämien einbezogen [52]. Nichtsdestotrotz reduziert die doppelte Antiaggregationstherapie mittels ASS (100mg) und Clopidogrel (75mg) signifikant thromboembolische Ereignisse [53]. Neuere Devices wie das WEB-Device benötigen nicht zwangsläufig eine Antiaggregation mittels ASS (100mg), da sich hierdurch die ohnehin niedrige Thromboembolierate nicht weiter signifikant senken lässt [39].

Trotz der ISAT Studie [4] und deren klarem Ergebnis für den Einsatz von endovaskulären Techniken, wird der Eingriffsstandard gerade bei ACM Bifurkationsaneurysmen immer noch kontrovers diskutiert [15]. 17 Jahre nach deren Erscheinen ist die Entwicklung neuer Devices stark vorangeschritten. Bewährte endovaskuläre Therapien mittels Coils, aber auch neurochirurgische Therapieoptionen, müssen bezüglich ihrer Komplikationsrate, Ökonomie und Nachbehandlungsrate mit den neuen Devices verglichen werden. Unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes und der zur Verfügung stehenden Technologien wäre das Ziel einen einheitlichen Therapiestandard für ACM- Bifurkationsaneurysmen zu schaffen.

## Material und Methoden

### Zielsetzung

Vordergründig galt die retrospektive Analyse derjenigen Patientendaten, welche mittels EVT eine Versorgung ihrer Bifurkationsaneurysmen der Arteria cerebri media (ACM) erhielten. Einerseits sollten die neuen Devices mit den bereits etablierten Methoden verglichen werden. Andererseits sollte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse mit publizierten Daten ähnlicher Patientenkollektive, welche sich einer mikrochirurgischen Versorgung ihres Aneurysmas unterzogen, erfolgen.

### Studiendesign

Zwischen 2008 und 2017 wurden 1009 zerebrale Aneurysmen am Universitätsklinikum Augsburg interventionell therapiert (siehe Abb. 2). Zusätzlich wurden in diesem Zeitraum und seit der Kooperation mit dem Klinikum Vogtareuth 2010 über 175 interventionelle Behandlungen von Hirnaneurysmen vom gleichen Behandlungsteam umgesetzt. Insgesamt wurden somit 1184 interventionelle Behandlungen von Hirnaneurysmen vom gleichen Behandlungsteam durchgeführt.

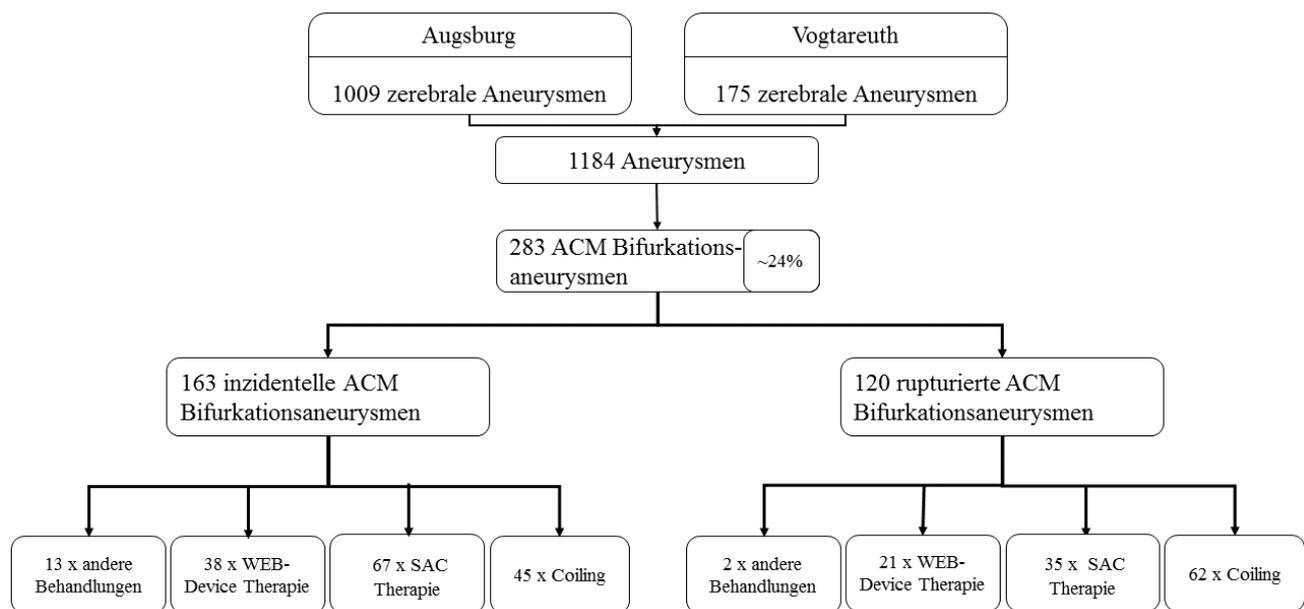


Abbildung 2: Studiendesign

Die Gesamtanzahl der Mediabifurkationsaneurysmen belief sich dabei auf 283 Aneurysmen, davon 120 rupturierte und 163 nicht rupturierte, welche retrospektiv und nicht randomisiert analysiert wurden. Gemessen an allen diagnostizierten zerebralen Gefäßausstülpungen, entsprachen die Aneurysmen der ACM einem Anteil von 24% (siehe Tabelle 1).

## Ablauf

Die Aneurysmabehandlung gliedert sich in vier Zeitabschnitte, die in der vorliegenden Studie entsprechend ausgewertet wurden. Der erste Zeitabschnitt umfasste das Eintreffen in die Klinik. Um den Schweregrad eines möglichen Schädel-Hirn-Traumas beurteilen zu können, wurde der Glasgow Coma Score (siehe Abb.3), kurz GCS, eingesetzt [54]. Dieser wurde sowohl für symptomatische als auch elektive Patienten erhoben.

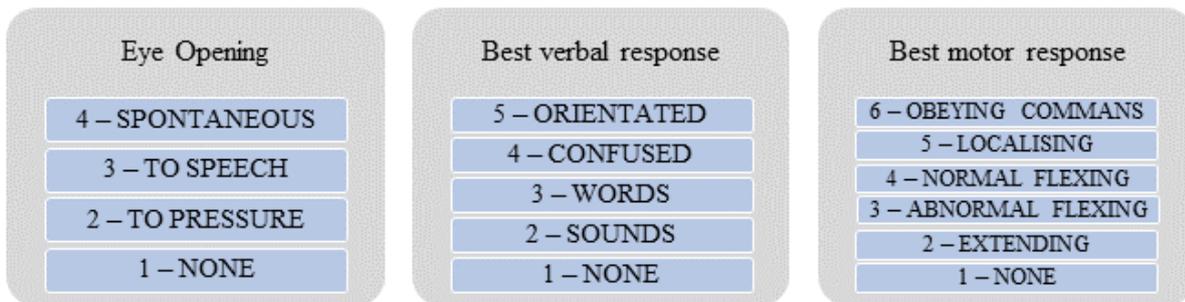


Abbildung 3: Glasgow Coma Scale (GCS), (Teasdale et al. 2014)

Durch die notärztliche Einweisung und der dadurch zur Verfügung stehenden Computertomographie konnte die Schwere der SAB evaluiert werden. Hierzu wurde zum einen die Fisher Skala (siehe Abb. 4) verwendet, welche sich auf den messbaren Befund der Bildgebung verlässt [55].

Grade	Criteria
1	No intraventricular hemorrhage (IVH) No subarachnoid hemorrhage (SAH)
2	No intraventricular hemorrhage (IVH) Diffuse/no clots, <1mm Thickness Subarachnoid hemorrhage (SAH)
3	No intraventricular hemorrhage (IVH), Localised clots, >1mm Thickness subarachnoid hemorrhage (SAH)
4	Intraventricular hemorrhage (IVH) or Intracranial hemorrhage (ICH) No subarachnoid hemorrhage (SAH)

Abbildung 4: Fisher Scale (Fisher et al. 1980)

Grade	Description
1	Asymptomatic or headache, slightly nuchal rigidity
2	Moderate to severe headache, nuchal rigidity, no neurological deficit other than cranial nerve palsy
3	Drowsiness, confusion, or mild focal deficit
4	Stupor, moderate to severe hemiparesis, possibly early decerebrate rigidity and vegetativ disturbances
5	Deep coma, decerebrate rigidity, moribund appearance

Abbildung 5: Hunt and Hess Classification (H&H),  
(Hunt et al. 1968)

Zum anderen erfolgte eine Erhebung des klinischen Bildes nach Hunt und Hess (H&H) (siehe Abb. 5). Der Hunt und Hess Grad korreliert mit der Prognose des Krankheitsverlaufs [56].

Des Weiteren wurden die wichtigsten Hauptrisikofaktoren für eine Aneurysmaentstehung und -ruptur, wie beispielsweise der arterielle Hypertonus, das Alter, der Diabetes mellitus oder auch der Nikotinabusus, analysiert. [57]

Im zweiten Abschnitt wurden die Interventionen und deren Komplikationen näher betrachtet. Grundsätzlich mussten sich die Patienten einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) unterziehen. Am Universitätsklinikum Augsburg erfolgte die DSA sowie Intervention an einer biplanen Siemens Axiom Artis und am Klinikum in Vogtareuth an einer biplanen Philips Allura Angiographieanlage. Je nach interventionellem Vorgehen wurden die Patienten entweder doppelt oder einfach antiaggregativ therapiert. Hierbei erhielt jeder Patient während der Intervention 5000 IE Heparin (Antikoagulation). Bei elektiven Eingriffen erhielten die Patienten 5 Tage vor der geplanten Intervention ASS 100mg (Antiaggregation) und einen ADP-Rezeptorantagonisten in Form von Clopidogrel 75 mg (Antiaggregation). Falls kein ASS vor der geplanten Intervention eingenommen wurde, so erfolgte intraprozedural, intravenös die Verabreichung von ASS 100mg. Bei negativem Multiplate-Test wurde statt einmal täglich 75mg Clopidogrel zweimal täglich 90mg Ticagrelor (Antiaggregation) verabreicht. Bei Verwendung von WEB-Devices wurden für 6 Wochen ASS 100mg einmal täglich, bei SAC 6 Monate ASS 100mg und Clopidogrel für 6 Wochen und bei intravasalen Flow-Divertern 12 Monate ASS 100mg und 3 Monate Clopidogrel standardisiert verabreicht. Eine Verlängerung der ASS Gabe erfolgte nach bildgebenden Kriterien (Angiographie und MR-A) wie Arteriosklerose, In-Stent-Einengung oder nach residuellem Aneurysmanachweis im MR bei Behandlung mit Flow-Divertern. Alle SAB Patienten erhielten bei Behandlung Heparin 5000 IE und ASS 100mg sowie bei Behandlung mittels SAC Tirofiban (Bolus 25 µg/kg Körpergewicht, Infusion 9 µg/kg Körpergewicht/Stunde für 12 h). Anschließend wurden diese Patienten mittels des gleichen Schemas der doppelten Thrombozytenantiaggregation wie bei den elektiven Patienten therapiert (siehe Abb. 6).

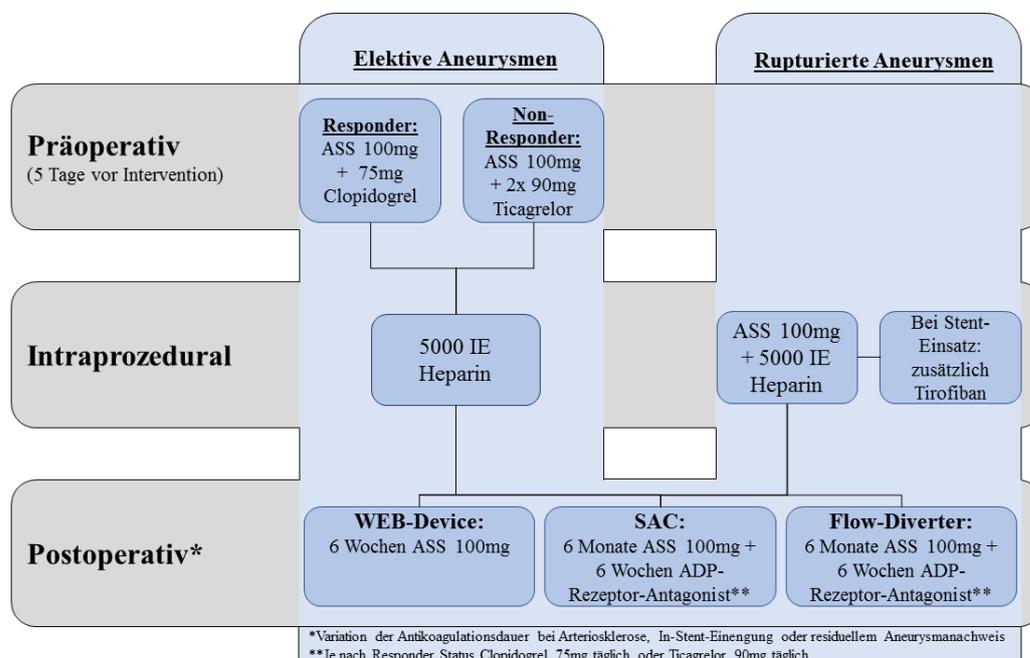
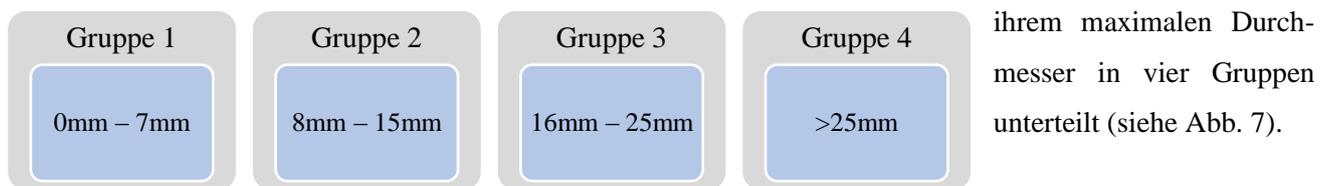


Abbildung 6: Antiaggregation und Antikoagulation

Die Punktion der Arteria femoralis rechts, wahlweise auch der Arteria brachialis rechts, erfolgte nach Seldinger. Im Laufe der Zeit wurde auf eine gesonderte diagnostische Angiographie zur Planung verzichtet und die Panangiographie der hirnversorgenden Gefäße in Vollnarkose zusammen mit der Behandlung in einer Sitzung durchgeführt. Zur Therapieplanung wurden meist nur die MR und MR-Angiographie und seltener CT und CT-Angiographie Untersuchungen herangezogen. Zunächst wurde sowohl bei elektiven als auch Patienten mit SAB eine Panangiographie, sprich eine Gefäßdarstellung der vier hirnversorgenden Arterien, erstellt. Es erfolgte eine Darstellung in mindestens vier Ebenen, und zwar der beiden Arteriae carotis internae und der beiden Arteriae vertebrales. Zusätzlich wurde das Aneurysma tragende Gefäß mit Rotationsangiographie und 3D Rekonstruktion dargestellt (siehe Abb. 9A). Die Aneurysmen wurden in Anlehnung an Rinne et al. [8] nach



ihrem maximalen Durchmesser in vier Gruppen unterteilt (siehe Abb. 7).

Abbildung 7: Gruppierung nach Aneurysmagrößen



Abbildung 8: Interventionstechniken

Nach intradisziplinärer Diskussion mit der Neurochirurgie entschied der Interventionalist über die Therapietechnik. Insgesamt vier verschiedene Verfahren (siehe Abb. 1) mit leichten Modifikationen wurden angewandt (siehe Abb. 8).

Von den 283 Aneurysmen wurden 106 Bifurkationen der ACM ausschließlich mit Coils behandelt. 102 Gefäßerweiterungen wurden mittels Stent-assistiertem-Coiling behandelt. 59 Aneurysmen wurden mit intraaneurysmalen Flow-Divertern therapiert und lediglich 7 Aneurysmen der Gabelung wurden mit intravasalen Flow-Divertern versorgt.

Um den Lernerfolg und die Routine bei der Verwendung von neuen Devices

quantifizieren zu können, wurden das Flächendosisprodukt, die damit verbundene Bestrahlungszeit sowie der zeitliche Abstand einer möglicherweise vorausgegangen Angiographie erfasst. Mögliche Einflussfaktoren auf

die Interventionszeit, wie die Anzahl weiterer therapiebedürftiger Aneurysmen oder aber die Anzahl der eingesetzten Devices, wurden statistisch miterhoben.

Abschließend wurde das therapierte Aneurysma standardisiert in einer Arbeitsprojektion, Übersicht in Standardeinstellung und Rotationsangiographie mit 3D Rekonstruktion dargestellt (siehe Abb. 9B).

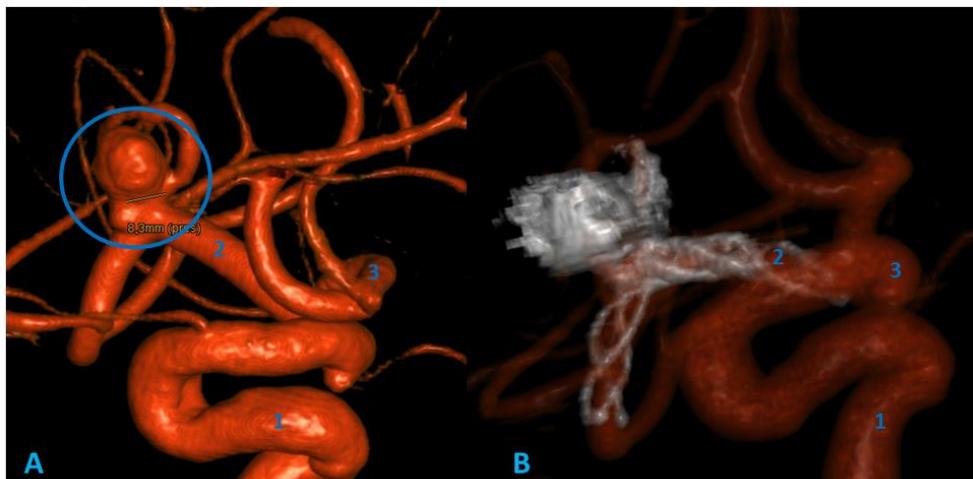


Abbildung 9: A präinterventionell; B postinterventionell nach SAC;  
1: Arteria carotis interna, 2: Arteria cerebri media, 3: Arteria cerebri anterior

Vor der Entfernung der Schleuse erfolgte zum Blutungsausschluss eine Flachdetektor Computertomographie, kurz DYNA-CT, bei Siemens in Augsburg und XPER-CT bei Philips in Vogtareuth. Zur Beurteilung des Aneurysmaverschlusses wurde die Raymond-Roy-Klassifikation (RROC) (siehe Abb. 10) eingesetzt [58].

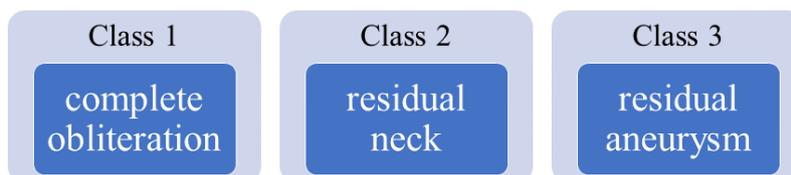


Abbildung 10: Raymond-Roy-Classification (RROC), (Raymond et al. 2003)

Grade	Description
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention
6	Death

Abbildung 11: Modified ranking scale (mRS), (Banks et al. 2007)

Im vorletzten Abschnitt wurden die neurologischen Symptome direkt im Anschluss an die Intervention sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer und das klinische Outcome sowie der Modified Ranking Scale [59] (siehe Abb. 11) bei Entlassung klinisch erhoben und gegebenenfalls bei Non-Compliance mittels CT/MRT validiert. Zu benennen sind hierbei Territorialinfarkte, welche sich durch einen kontralateralen Hemineglect, eine motorische Aphasie oder sensomotorische Defizite bemerkbar machten. Zudem konnten Linsenkerninfarkte auftreten, welche sich durch kontralaterale Hemihypästhesien oder

kontralaterale spastische Hemiparesen bemerkbar machten. Zuletzt müssen noch die Grenzzoneninfarkte genannt werden, welche besonders in Bezug auf die Wasserscheidenzone zwischen A. cerebri media und A. cerebri posterior zu einer homonymen Hemianopsie führen konnten [60].

Postinterventionell erhielt der Patient eine Nachsorgeempfehlung, kurz Follow-Up, nach 6 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahren, 5 Jahren, 10 Jahren und 15 Jahren. Zum ersten Nachsorgetermin wurde zumeist sowohl eine digitale Subtraktionsangiographie, kurz DSA, als auch eine Magnetresonanz-Angiographie, kurz MR-A, erstellt. Durch die bessere Auflösung der DSA wurde diese, bei gleichzeitigem Vorhandensein beider Untersuchungstechniken, präferiert [61]. Im Falle einer als signifikant eingeschätzten Reperfusion des Aneurysmas bei einmaligem Follow-Up oder einer zunehmenden Reperfusion über mehrere Messzeitpunkte hinweg, wurde eine individuelle Nachbehandlungsempfehlung ausgesprochen.

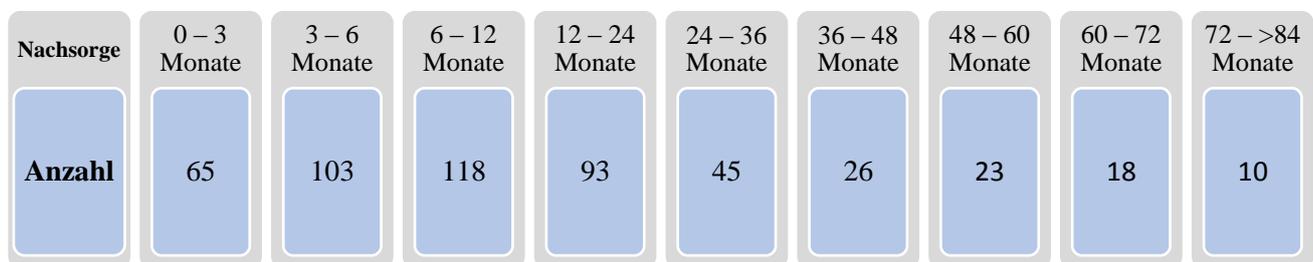


Abbildung 12: Follow-Up-Untersuchungen gesamt

Insgesamt wurden 501 Follow-Up Untersuchungen von 283 Aneurysmen im Zeitraum von < 3 Monaten bis > 84 Monate ausgewertet (siehe Abb. 12). Der Median der Langzeit-Follow-Ups betrug 24 Monate  $\pm$  29,8. Hierzu wurden der Verschluss des Aneurysmas nach RROC (siehe Abb. 10), die neurologischen Symptome, die Art der Untersuchung und mögliche Zweitinterventionen erfasst. Da sich einige Patienten in ambulanter Nachbetreuung befanden, konnte auf die Datenbank einer radiologischen Gemeinschaftspraxis in Augsburg zurückgegriffen werden. Die Daten flossen ebenfalls in das Follow-Up mit ein. Im Rahmen der Nachsorgeterminerinnerung wurden bei den Augsburger Patienten standardmäßig mögliche Cephalgien, Schwindelattacken, epileptische Anfälle, neurologische Ausfälle oder Schlaganfälle erfragt. 65 telefonische Befragungen fanden im Rahmen der regulären Nachsorgeterminerinnerungen im Zeitraum von März bis September 2017 statt. Insgesamt konnten so 129 Augsburger Patienten telefonisch und/oder in der Sprechstunde bezüglich möglicher Komplikationen befragt werden. Von den restlichen 57 Patienten verstarben 24 stationär unmittelbar nach der Intervention. Sieben Patienten verstarben im Laufe der Nachsorgezeit. 27 der 31 verstorbenen Patienten erlitten zuvor eine SAB. Zusätzlich dienten neuroradiologische Befunde der letzten Nachsorge zur Komplettierung. Ziel ist hierbei anhand der Modified Ranking Scale (siehe Abb. 11) eine Verbesserung, Stagnation oder sogar Verschlechterung im Vergleich zur Entlassung feststellen zu können.

## **Auswertung**

Für die Auswertung der einzelnen Zeitetappen wurden folgende Unterlagen verwendet:

- Aufnahme- und Entlassungsberichte aus der Neuroradiologie, Neurochirurgie und ITS
- Anästhesieberichte zur Untersuchung der Confounder
- Angiographieaufnahmen in 3D-Rotationstechnik
- Magnetresonanztomographie und Magnetresonanzangiographie
- CT-Angiographien
- Röntgendosisbefunde
- Zwischenzeitliche neurologische Einweisungen wegen neuer Schlaganfallsymptomatik

## **Statistische Analyse**

Zur statistischen Analyse sowie zur Datenerfassung kamen Microsoft Office Excel 2016 32 Bit und IBM SPSS Statistics Version 22 64 Bit zum Einsatz. Die deskriptive Statistik wurde mit Mittelwerten, Standardabweichungen und dazugehörigen Säulendiagrammen angegeben. Um die Unterschiede der Therapie und zeitliche, neurologisch fluktuierende Symptome darzustellen, wurden Sterbetafeln erstellt. Da sich die zu untersuchenden Variablen mit Hilfe des Shapiro Wilk als nicht normalverteilt erwiesen, wurde für die analytische Statistik von ordinal skalierten und metrischen Daten der Mann-Whitney-U Test angewendet. Für nominal skalierte Daten wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson angewendet. Unterschiede von  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen.

## **Ethikkommission**

Es wurde vor dem Studienbeginn ein Antrag bei der lokalen Ethikkommission am Universitätsklinikum Augsburg gestellt, welcher positiv votiert wurde (Studie 01-2017).

## Ergebnisse

### Deskriptive Statistik - Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 283 Aneurysmen der ACM Bifurkation im Zeitraum von 2008 bis 2017 therapiert. Hiervon waren 163 (58%) unrupturiert und 120 (42%) rupturiert. 74 (26,1%) Aneurysmen fanden sich bei männlichen und 209 (73,9%) bei weiblichen Patienten. Als Nebenbefund konnte bei 162 Eingriffen (57,2%) ein erhöhter Blutdruck, bei 22 Eingriffen (7,8%) ein Diabetes mellitus und 106 Eingriffen (37,4%) ein Nikotinabusus nachgewiesen werden. Bei 130 (46%) Interventionen wurde lediglich ein Aneurysma entdeckt und behandelt. In 73 (26%) Fällen wurde ein sekundäres intrakranielles Aneurysma, in 50 (18%) Fällen zwei weitere, in 20 (7%) drei weitere und in 10 (4%) Fällen vier weitere festgestellt. Insgesamt konnten 273 weitere Aneurysmen festgestellt werden (siehe Tabelle 2). In 165 Interventionen wurde ein Aneurysma, in 66 zwei Aneurysmen, in 38 drei Aneurysmen, in 11 vier Aneurysmen und in drei Fällen fünf Aneurysmen zum gleichen Zeitpunkt therapiert. Im Durchschnitt wurden so pro Intervention  $1,76 \pm 1,03$  Aneurysmen bei SAB-Patienten und  $1,59 \pm 0,84$  Aneurysmen bei elektiven Patienten therapiert.

Tabelle 2: Patientenkollektiv

		Gesamtsumme		rupturierte ACM Bifurkationsaneurysmen		inzidentelle ACM Bifurkationsaneurysmen	
		Anzahl	Anteil(%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
		283	100,0%	120	100,0%	163	100,0%
<b>Geschlecht</b>	weiblich	209	73,9%	95	79,2%	114	69,9%
	männlich	74	26,1%	25	20,8%	49	30,1%
<b>Diabetes mellitus</b>	Ja	22	7,8%	10	8,4%	12	7,4%
	Nein	260	92,2%	109	91,6%	151	92,6%
<b>Raucher</b>	Ja	106	37,6%	39	32,8%	67	41,1%
	Nein	176	62,4%	80	67,2%	96	58,9%
<b>Hypertonus</b>	Ja	162	57,4%	66	55,5%	96	58,9%
	Nein	120	42,6%	53	44,5%	67	41,1%
<b>Anzahl weiterer Aneurysmen</b>	0	130	45,9%	50	41,7%	80	49,1%
	1	73	25,8%	33	27,5%	40	24,5%
	2	50	17,7%	18	15,0%	32	19,6%
	3	20	7,1%	11	9,2%	9	5,5%
	4	10	3,5%	8	6,7%	2	1,2%
<b>periprozeduraler Tod</b>	Ja	24	8,5%	23	19,2%	1	0,6%
	Nein	259	91,5%	97	80,8%	162	99,4%

In der Kohorte der nicht rupturierten ACM Bifurkationsaneurysmen befanden sich sechs Patienten, welche im Beobachtungszeitraum auf Grund ihres ACM Bifurkationsaneurysmas elektiv therapiert wurden, allerdings bereits im Vorfeld an einem rupturierten Aneurysma des Circulus arteriosus wilisii therapiert worden waren.

269 (95%) Aneurysmen wiesen eine Größe von höchstens 15mm im maximalen Durchmesser auf. Die restlichen 14 (5%) Aneurysmen teilten sich in 9 (3%) Gefäßausstülpungen zwischen 16 und 25 mm und 5 (2%) Riesenaneurysmen mit mehr als 25 mm Maximaldurchmesser auf (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Größenverteilung

		Größe der Aneurysmen				Gesamtsumme
		≤7mm	8mm-15mm	16mm-25mm	>25mm	
<b>rupturierte ACM</b>	Anzahl	86	27	3	4	120
<b>Bifurkationsaneurysmen</b>	Prozentual	71,7%	22,5%	2,5%	3,3%	100,0%
<b>inzidentelle ACM</b>	Anzahl	110	46	6	1	163
<b>Bifurkationsaneurysmen</b>	Prozentual	67,5%	28,2%	3,7%	0,6%	100,0%
<b>Gesamtsumme</b>	Anzahl	196	73	9	5	283

### Altersverteilung

Bei den rupturierten Aneurysmen reichte die Altersspanne von 27 bis 81 Jahren, mit einem Mittelwert von  $52,1 \pm 10,9$  Jahren. Bei den elektiv therapierten Patienten lag die Altersspanne bei 21 bis 82 Jahren, wobei sich hier das mittlere Alter bei  $56,8 \pm 11,4$  Jahren befand (siehe Abb. 13).

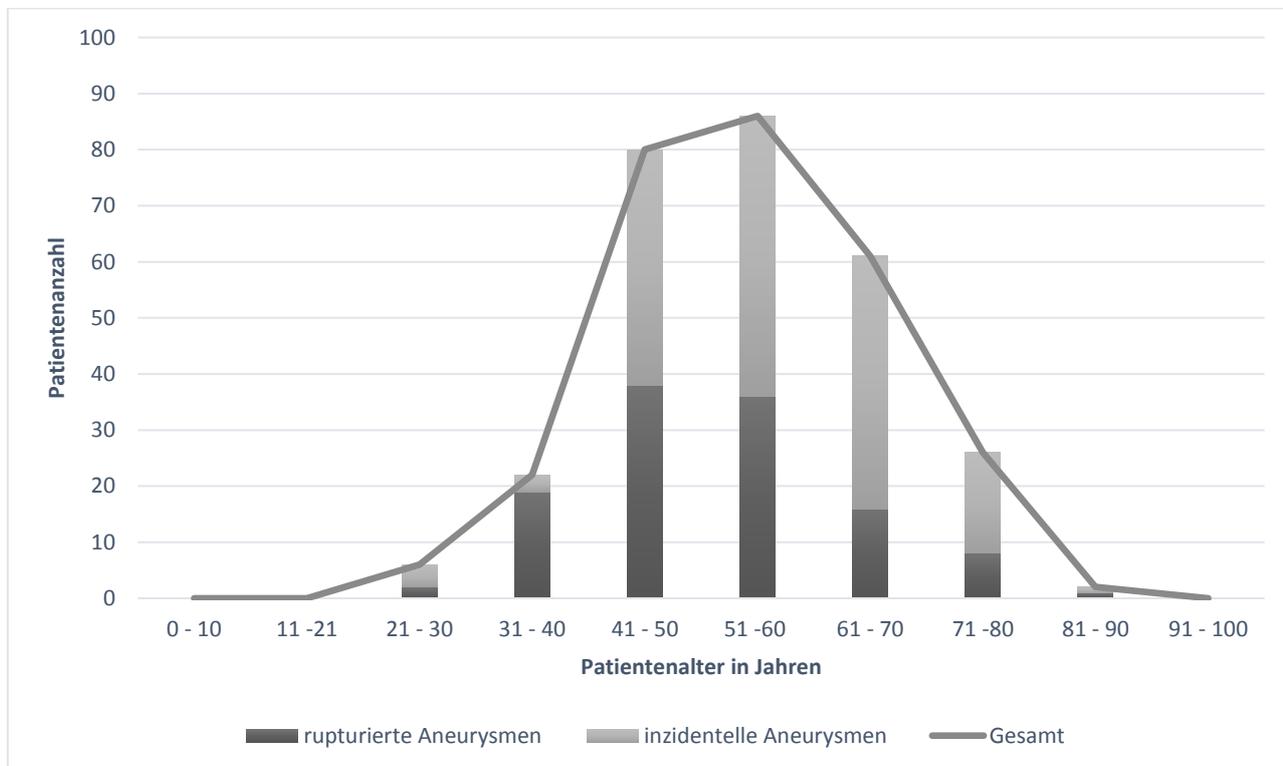


Abbildung 13: Altersverteilung Mediabifurkationsaneurysmen

## Morbidität

Bei Entlassung wurde in der rupturierten Kohorte in 70 Fällen (59,3%) ein „good clinical outcome“ ( $mRS \leq 2$ ) erzielt. Im Langzeitverlauf war 64 Mal (63,4%) ein  $mRS \leq 2$  feststellbar. Bei Entlassung fehlten zwei und über das Langzeit-Follow-Up 19 Datensätze (siehe Tabelle 4). Der Median im Langzeit-Follow-Up betrug 24 Monate  $\pm 36,5$ .

Tabelle 4: Outcome bei rupturierten ACM Bifurkationsaneurysmen

mRS	bei Entlassung	Langzeit
0	47 (39,8%)	48 (47,5%)
1	13 (11,0%)	11 (10,9%)
2	10 (8,5%)	5 (5,0%)
3	12 (10,2%)	1 (1,0%)
4	6 (5,1%)	3 (3,0%)
5	7 (5,9%)	6 (5,9%)
6	23 (19,5%)	27 (26,7%)
<b>Gesamt</b>	118	101

Insgesamt 150 (92%) elektiv therapierte Aneurysmen hatten einen „good clinical outcome“ ( $mRS \leq 2$ ). Eine Person starb periprozedural. Im Laufe der Nachkontrollen verstarben vier Personen. Im Langzeit-Follow-Up fehlten 25 Datensätze (siehe Tabelle 5). Der Median im Langzeit-Follow-Up betrug 24 Monate  $\pm 23,6$ .

Tabelle 5: Outcome bei inzidentellen ACM Bifurkationsaneurysmen

mRS	bei Entlassung	Langzeit
0	135 (82,8%)	110 (79,7%)
1	11 (6,7%)	10 (7,2%)
2	4 (2,5%)	5 (3,6%)
3	7 (4,3%)	7 (5,1%)
4	5 (3,1%)	2 (1,4%)
5	0 (0,0%)	0 (0,0%)
6	1 (0,6%)	4 (2,9%)
<b>Gesamt</b>	163	138

## Sterbetafel

Periprozedural und postprozedural, also während des Nachsorgezeitraums, verstarben 27 SAB Patienten und 4 elektive Patienten.

In 24 Fällen verstarben Patienten periprozedural beziehungsweise unmittelbar im Anschluss an die Therapie, sprich während der Behandlung oder auf Intensivstation. 23 (95,8%) Aneurysmen waren rupturiert und wiesen eine SAB auf. Ein (4,2%) elektiv therapierter Patient verstarb im Rahmen der Nachbehandlung. 23 (95,8%) Patienten wurden erstmalig auf Grund eines intrazerebralen Aneurysmas endovaskulär therapiert und verstarben unmittelbar im Anschluss an die Behandlung. Der durchschnittliche Todeszeitpunkt nach der Intervention

betrug bei Patienten mit rupturierten intrakraniellen Aneurysmen 9,1 Tage. In drei Fällen führte eine Prozedur bedingte Komplikation (Aneurysmaruptur) zum Todesfall. Die restlichen Todesfälle (21) ereigneten sich auf Grund der vorausgegangen SAB.

Die meisten Aneurysmen der verstorbenen Patienten (16) hatten eine Größe von höchstens 7 mm. 8 Aneurysmen wiesen einen maximalen Durchmesser zwischen 8 und 15mm auf (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Sterbetafel – Krankenhausaufenthalt

	Patienten-ID	Alter	Technik	GCS initial	Hunt and Hess	Fisher	Größe	Todeszeitpunkt in Tagen
<b>rupturierte ACM Bifurkationsaneurysmen</b>	2	38	SAC	15	2	2	8mm-15mm	9
	5	49	Coil	8	2	1	≤7mm	6
	9	40	SAC	7	4	4	8mm-15mm	9
	12	48	Coil	15	0	1	8mm-15mm	2
	21	47	Coil	3	2	4	≤7mm	5
	25	47	Coil	3	3	3	8mm-15mm	keine Angabe
	29	27	Coil	12	3	4	≤7mm	9
	34	58	SAC	3	3	4	8mm-15mm	2
	63	35	Coil	3	5	4	≤7mm	13
	72	81	Coil	11	4	4	≤7mm	2
	87	46	WEB	3	5	3	≤7mm	8
	95	56	SAC	3	5	4	≤7mm	9
	115	64	SAC	3	5	4	≤7mm	14
	122	75	WEB	6	4	4	≤7mm	3
	137	63	SAC	9	4	4	≤7mm	7
	137,1	63	SAC	9	4	4	≤7mm	5
	140	56	SAC	3	4	4	≤7mm	keine Angabe
	153	60	WEB	3	4	3	≤7mm	10
	213	70	SAC	3	4	2	8mm-15mm	9
	216	74	SAC	6	4	4	≤7mm	13
216,1	74	Coil	6	4	4	≤7mm	13	
229	77	SAC	10	3	4	≤7mm	24	
230	45	Coil	3	5	4	8mm-15mm	8	
<b>inzidentelle ACM Bifurkationsaneurysmen</b>	45	50	SAC	15	0	1	8mm-15mm	23

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum von maximal 108 Monaten verstarben 7 Personen, davon vier mit rupturiertem und drei mit nicht rupturiertem Aneurysma. Insgesamt waren drei (42,9%) der insgesamt 7 Todesursachen auf intrakranielle Blutungen zurückzuführen und vier (57,1%) auf anderweitige Erkrankungen. Keine der drei intrakraniellen Blutungen erfolgte aus einem therapierten Aneurysma. Zwei der drei intrakraniellen Blutungen waren Stammganglienblutungen und die dritte eine atypische frontoparietale Blutung. Ein Patient starb auf Grund einer Lungenembolie, zwei Patienten verstarben auf Grund einer Sepsis und ein Patient verstarb an einem Lungenkarzinom. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug im Rahmen des

untersuchten Nachbeobachtungszeitraums bei den rupturierten Aneurysmen 57,75 Monaten und bei den inzidentellen Aneurysmen 32 Monate (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Sterbetafel – Follow-Up-Zeitraum ACM Bifurkationsaneurysmen

	Patienten-ID	Technik	mRS bei Entlassung	RROC bei Entlassung	Größe	Todeszeitpunkt in Monaten	Sterbeursache
<b>rupturierte ACM Bifurkationsaneurysmen</b>	8	SAC	4	1	>25mm	108	Sepsis
	15	Coil	1	2	≤7mm	96	Lungenembolie
	97	SAC	2	1	8mm-15mm	3	Stammganglienblutung
	124	Coil	5	1	16mm-25mm	24	Stammganglienblutung
<b>inzidentell ACM Bifurkationsaneurysmen</b>	33	Coil	0	1	≤7mm	48	Atypische Blutung
	80	SAC	0	1	≤7mm	24	Sepsis
	131	SAC	0	1	≤7mm	24	Lungenkarzinom

## Interventionszahlen

Seit 2008 nahm die Zahl der endovaskulär versorgten Bifurkationsaneurysmen der ACM stetig zu. Betrug sie im gesamten Jahr 2008 (Mai bis Dezember) noch acht, so waren es über den Zeitraum des Jahres 2016 bereits 54 endovaskulär therapierte Aneurysmen. 33 Aneurysmen konnten bis Anfang August 2017 erfasst werden (siehe Abb. 14).

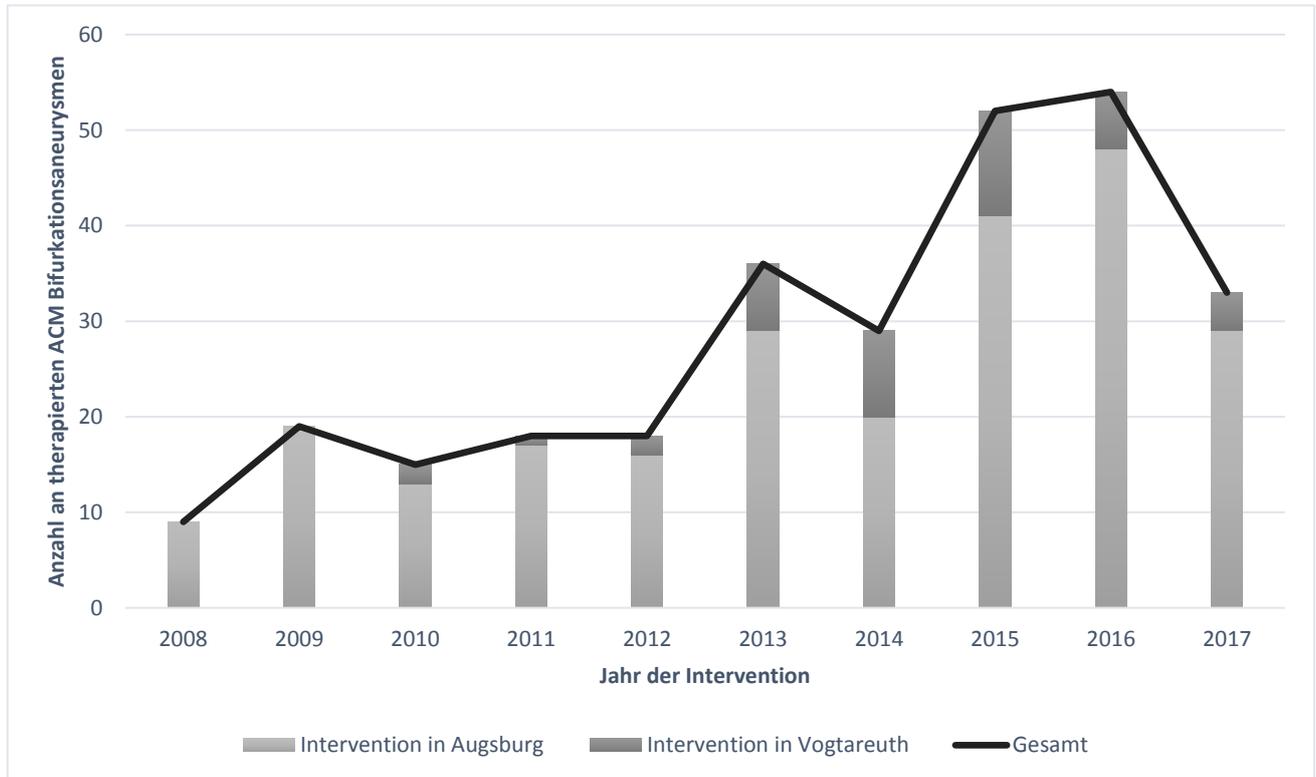


Abbildung 14 Interventionszahlen 2008 – 2017

## Diagnostische Angiographien bei elektiv therapierten Patienten

98 der 163 Aneurysmen wurden im CT oder MR entdeckt und die diagnostische Angiographie und Therapie in einer Sitzung in Vollnarkose durchgeführt. 65 Mal erfolgte die diagnostische Angiographie zur Therapieplanung vor der Behandlung. In den Vergleichsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, der Anzahl an weiteren Aneurysmen, der Aufenthaltsdauer, der postoperativen Bildgebung oder des mRS ( $p > 0,05$ ). Es fand sich eine signifikant höhere Nachbehandlungsrate ( $p = 0,001$ ) bei Patienten, welche in einer Sitzung Panangiographie und Therapie erhalten hatten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Diagnostische Angiographie bei elektiven Patienten – Vergleich

	diagnostische Angiographie im Rahmen der Behandlung	diagnostische Angiographie vor Behandlung	p-Wert
	Gesamt	Gesamt	
<b>therapierte Aneurysmen</b> [n]	98	65	
<b>Alter</b> [Mittelwert in Jahre]	56,1 ± 11,8	57,9 ± 10,8	0,390*
<b>Größe</b> [Modalwert], [n]	≤7mm, 67	≤7mm, 43	0,740**
<b>Anzahl an weiteren therapierten Aneurysmen</b> [Mittelwert]	0,77 ± 0,95	0,98 ± 1,07	0,193*
<b>mRS bei Entlassung</b> [Median; Min/Max.]	0,00 ± 0,81; 0 – 6	0,00 ± 1,33; 0 – 4	0,09*
<b>mRS (Langzeit)</b> [Median; Min/Max]	0,00 ± 1,20; 0 – 6	0,00 ± 1,44; 0 – 6	0,384*
<b>mRS Monat (Langzeit)</b> [Mittelwert in Monaten]	24,98 ± 18,52	39,49 ± 27,73	0,003*
<b>Aufenthaltsdauer</b> [Mittelwert in Tagen]	4,97 ± 2,32	5,69 ± 4,38	0,779*
<b>Nachbehandlungsbedürftigkeit</b> [n]	14	0	0,001**
<b>Komplikationen</b> [n]	9	3	0,365**
<b>Kontroll-CT nach Intervention</b> [n]	Keine Pathologie Pathologie	63 2	1,000**

\*Mann-Whitney U Test; \*\*Chi-Quadrat nach Pearson

13 Aneurysmen, welche in der diagnostischen Angiographie im Rahmen der Behandlung auffielen, waren nachbehandlungsbedürftig und wurden einmal nachbehandelt. Ein Aneurysma musste im Studienzeitraum insgesamt fünf Mal nachtherapiert werden. Insgesamt sechs Aneurysmen der ACM Bifurkation wurden mittels WEB-Device, vier mittels SAC und jeweils eines mittels Coiling oder Coil und WEB-Device nachbehandelt. Vier (28,6%) Aneurysmen wiesen eine Größe von  $\leq 7$ mm und acht eine Größe von 8mm-15mm (57,1%) auf. Zwei (14,3%) Aneurysmen wiesen eine Größe zwischen 16mm und 25mm auf (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Nachbehandlungsbedürftige Aneurysmen bei diagnostischer Angiographie im Rahmen der Behandlung

<b>Patienten-ID</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Aneurysmagröße</b>	<b>Technik</b>	<b>Antiaggregation</b>
<b>6</b>	47	männlich	$\leq 7$ mm	Coiling	einfache Antiaggregation
<b>68</b>	44	männlich	8mm-15mm	WEB	einfache Antiaggregation
<b>86</b>	57	männlich	$\leq 7$ mm	WEB	einfache Antiaggregation
<b>88</b>	65	weiblich	$\leq 7$ mm	WEB	einfache Antiaggregation
<b>100</b>	75	weiblich	8mm-15mm	WEB	einfache Antiaggregation
<b>104</b>	67	männlich	8mm-15mm	WEB	einfache Antiaggregation
<b>117</b>	66	männlich	16mm-25mm	Coil+WEB	einfache Antiaggregation
<b>118</b>	51	weiblich	$\leq 7$ mm	SAC	doppelte Antiaggregation
<b>128</b>	53	männlich	8mm-15mm	WEB	einfache Antiaggregation
<b>156</b>	73	weiblich	8mm-15mm	WEB	einfache Antiaggregation
<b>202</b>	53	weiblich	8mm-15mm	SAC	doppelte Antiaggregation
<b>214</b>	46	männlich	16mm-25mm	SAC	doppelte Antiaggregation
<b>218</b>	75	weiblich	8mm-15mm	SAC	doppelte Antiaggregation
<b>225</b>	69	weiblich	8mm-15mm	WEB	einfache Antiaggregation

Die Komplikationen schlüsselten sich folgendermaßen auf: jeweils eine Aneurysmaruptur während der Behandlung, ein iatrogener Vasospasmus bei der Behandlung, zwei thrombotische Verschlüsse und jeweils eine Stentthrombose, ein Infarkt im Mediastromgebiet und ein thrombotischer Verschluss A. iliaca externa im Rahmen der Behandlung (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Diagnostische Angiographie – Komplikationen

	Patienten-ID	Alter	Größe	Technik	mRS bei Entlassung	Art der Komplikation
diagnostische Angiographie im Rahmen der Behandlung	6	47	≤7mm	Coil	0	Aneurysmaruptur
	65	52	8mm-15mm	WEB	0	thrombotischer Trägerefäßverschluss
	92	53	8mm-15mm	WEB	0	thrombotischer Verschluss a. iliaca ext.
	99	57	≤7mm	SAC	4	Infarkt Mediastromgebiet
	109	58	8mm-15mm	Coil/WEB	2	thrombotischer Trägerefäßverschluss
	116	65	≤7mm	SAC	4	Stentthrombose
	121	28	8mm-15mm	WEB	2	thrombotischer Trägerefäßverschluss
	158	59	8mm-15mm	SAC	3	iatrogener Vasospasmus
	179	56	≤7mm	Coil	0	thrombotischer Trägerefäßverschluss
diagnostische Angiographie vor Behandlung	36	62	8mm-15mm	SAC	3	thrombotischer Trägerefäßverschluss
	36,1	62	≤7mm	Coil	3	thrombotischer Trägerefäßverschluss
	50	50	8mm-15mm	SAC	3	Aneurysmaruptur

## Postoperative intensivmedizinische Betreuung bei elektiven Patienten

Von insgesamt 163 elektiv therapierten Aneurysmen konnten 99,4% der Patientendaten ausgewertet werden. Nach insgesamt 124 (76,5%) Behandlungen erfolgte zunächst eine Patientenüberwachung im Aufwachraum und eine anschließende Direktverlegung auf Station. In 29 (17,9%) Fällen wurden die Patienten für eine Nacht intensivmedizinisch überwacht, bevor eine normalstationäre Behandlung erfolgte. Neun (5,6%) Mal wurde der Patient auf Grund von Komplikationen länger als einen Tag in intensivmedizinischer Betreuung belassen. Es findet sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtaufenthaltsdauer wieder ( $p < 0,05$ ) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Postoperative intensivmedizinische Betreuung

		Patienten ohne ITS Überwachung	Patienten mit ITS Überwachung (max. 1 Tag)	p-Wert
		Gesamt	Gesamt	
<b>therapierte Aneurysmen [n]</b>		124	29	
<b>Alter [Mittelwert in Jahre]</b>		57,51 ± 10,74	53,86 ± 13,17	0,108*
<b>Größe [Modalwert], [n]</b>		≤7mm, 88	≤7mm, 17	0,216**
<b>Anzahl an weiteren therapierten Aneurysmen [Mittelwert]</b>		1,78 ± 0,81	1,29 ± 0,47	0,032*
<b>mRS bei Entlassung [Median; Min-Max]</b>		0,00 ± 0,72; 1 – 4	0,00 ± 0,79; 1 – 2	0,880*
<b>Gesamtaufenthaltsdauer [Mittelwert in Tagen]</b>		4,38 ± 1,69	6,89 ± 4,13	0,000*
<b>Nachbehandlungszahl [n]</b>	Nein	115	24	0,144**
	Ja	9	5	
<b>Komplikationen [n]</b>	Nein	119	27	0,618**
	Ja	5	2	
<b>Kontroll-CT nach Intervention [n]</b>	Keine Pathologie	122	27	0,093**
	Pathologie	1	2	

\*Mann-Whitney-U Test, \*\* Chi-Quadrat nach Pearson

## Doppelte Antiaggregation bei elektiven Patienten

Von den insgesamt 163 elektiv therapierten Aneurysmen der Mediabifurkation wurden 85 (52,1%) unter einer doppelten Antiaggregation (ASS 100mg und ADP-Rezeptorantagonisten) und Antikoagulation (Heparin 5000 IE einmalig i.v. während des Eingriffs) therapiert. Hiervon wurden 66 (77,6%) Interventionen mit Clopidogrel 75 mg als ADP-Rezeptorantagonist durchgeführt. 19 (22,4%) Interventionen erfolgten mit Ticagrelor 90mg als ADP-Rezeptorantagonist, da entweder ein Non-Responder-Status gegenüber Clopidogrel vorlag oder eine Loadingdosis nötig war.

In 78 (47,8%) Fällen wurde lediglich eine einfache Antiaggregation und Antikoagulation mit ASS 100mg und Heparin vorgenommen. Es stellt sich kein signifikanter Unterschied im unmittelbaren Outcome, dem längerfristigen Outcome oder aber der Komplikationsrate dar ( $p > 0,05$ ). In der Gruppe der Patienten mit doppelter Antiaggregation waren signifikant weniger Pathologien in Form von Blutungen im Kontroll-CT sichtbar ( $p < 0,05$ ) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Antiaggregation – Gegenüberstellung

	<b>einfache Antiaggregation und Antikoagulation</b>	<b>doppelte Antiaggregation und Antikoagulation</b>	<b>p-Wert</b>
	Gesamt	Gesamt	
<b>therapierte Aneurysmen [n]</b>	78	85	
<b>Alter [Mittelwert in Jahren]</b>	57,12 ± 11,49	56,44 ± 11,37	0,832*
<b>Größe [Modalwert], [n]</b>	≤7mm, 48	≤7mm, 62	0,108**
<b>mRS bei Entlassung</b> [Median; Min-Max]	0,00 ± 1,06; 0 – 6	0,00 ± 1,05; 0 – 4	0,830*
<b>mRS (Langzeit) [Median; Min-Max]</b>	0,00 ± 1,14; 0 – 6	0,00 ± 1,45; 0 – 6	0,291*
<b>mRS Monat (Langzeit)</b> [Mittelwert in Monaten]	30,12 ± 23,4	31,45 ± 24,06	0,766*
<b>Aufenthaltsdauer</b> [Mittelwert in Tagen]	5,13 ± 3,55	5,38 ± 3,08	0,280*
<b>Komplikationen</b>			
Nein	70	81	0,233**
Ja	8	4	
<b>Kontroll-CT nach Intervention [n]</b>			
Keine Pathologie	71	85	0,010**
Pathologie	6	0	

\* Mann Whitney U Test, \*\*Chi Quadrat nach Pearson

Acht (66,7%) der zwölf Komplikationen ereigneten sich bei Patienten mit einfacher Antiaggregation und Antikoagulation. Es ereigneten sich vier (33,3%) Komplikationen bei doppelter Antiaggregation und Antikoagulation sowie in jeder Gruppe vier thrombotische Verschlüsse. Insgesamt fehlten sieben Multiplate-Tests (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Antiaggregation – Komplikationen

	Patienten -ID	Alter	Geschlecht	Multiplate- Test	Aneurysma- größe	Komplikation
<b>einfache Anti- aggregation und Anti- koagulation</b>	6	47	männlich	-	≤7mm	Aneurysmaruptur
	45	50	weiblich	-	8mm-15mm	Aneurysmaruptur
	65	52	weiblich	-	8mm-15mm	thrombotischer Trägergefäßverschluss
	92	53	weiblich	-	8mm-15mm	thrombotischer Verschluss a. iliaca ext.
	99	57	weiblich	Ja	≤7mm	Mediastromgebietinfarkt
	121	28	männlich	-	8mm-15mm	thrombotischer Trägergefäßverschluss
	158	59	männlich	-	8mm-15mm	iatrogener Vasospasmus
	179	56	weiblich	-	≤7mm	thrombotischer Trägergefäßverschluss
<b>doppelte Anti- aggregation und Anti- koagulation</b>	36	62	männlich	Ja	8mm-15mm	thrombotischer Trägergefäßverschluss
	36,1	62	männlich	Ja	≤7mm	thrombotischer Trägergefäßverschluss
	109	58	weiblich	Ja	8mm-15mm	thrombotischer Trägergefäßverschluss
	116	65	männlich		≤7mm	Stentthrombose

Insgesamt sechs Kontroll-CTs erwiesen sich nach der Intervention als auffällig. Drei (50%) der sechs Pathologien waren auf frische Blutungen, ein (16,7%) Infarkt im Mediastromgebiet und zwei (33,3%) auf Kontrastmittelpooling in den Stammganglien zurückzuführen. Die Altersspanne reichte von 46 bis 75 Jahren. Alle Aneurysmen maßen höchstens 15mm (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Antiaggregation – Kontroll-CT nach Intervention – Pathologien

<b>Patienten-ID</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Aneurysma- größe</b>	<b>Pathologie</b>	<b>mRS bei Entlassung</b>
<b>6</b>	47	männlich	≤7mm	frische Blutung (SAB)	0
<b>40</b>	46	weiblich	8mm-15mm	frische Blutung (ICB)	3
<b>45</b>	50	weiblich	8mm-15mm	frische Blutung (ICB)	6
<b>99</b>	57	weiblich	≤7mm	Infarkt Mediastromgebiet	4
<b>100</b>	75	weiblich	8mm-15mm	Kontrastmittelpooling Stammganglien	1
<b>108</b>	68	weiblich	≤7mm	Kontrastmittelpooling Stammganglien	3

### Coiling/SAC gegen WEB-Device bei elektiven Patienten

Von den 163 elektiv therapierten Aneurysmen wurden 38 mit Hilfe eines WEB-Devices und 112 mittels Coils oder SAC therapiert. Die übrigen 13 wurden mit intravasalen Flow-Divertern beziehungsweise mit Kombinationen aus WEB-Device, Coil oder Flow-Diverter therapiert.

Die WEB-Gruppe unterschied sich signifikant zu der Coiling/SAC-Gruppe in Bezug auf die Durchleuchtungszeit, die gesamte Therapiedauer sowie in Bezug auf die Nachbehandlungszahl ( $p < 0,05$ ). Es zeigte sich eine zentrale Tendenz zu größeren Aneurysmen in der Coiling oder SAC-Gruppe im Vergleich zur WEB-Device-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Es konnten keinerlei Unterschiede im Outcome (Langzeit), in der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Komplikationsrate oder auch der abschließenden Bildgebung nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ) (siehe Tabelle 15). Alle nachbehandlungsbedürftigen Aneurysmen wurden erneut endovaskulär versorgt. Zwölf der insgesamt 13 nachbehandelten Aneurysmen wurden einmalig nachtherapiert. Hierbei wurden vier Aneurysmen mittels WEB-Device, zwei mittels Coils und sieben mittels SAC versorgt. Ein Aneurysma wurde im Beobachtungszeitraum fünf Mal nachtherapiert.

Tabelle 15: Gegenüberstellung Coil/SAC und WEB-Device

		WEB-Device	Coiling oder SAC	p-Wert
		Gesamt	Gesamt	
<b>therapierte Aneurysmen [n]</b>		38	112	
<b>Alter [Mittelwert in Jahre]</b>		59,79 ± 11,66	55,22 ± 10,67	0,026*
<b>Größe [Modalwert], [n]</b>		≤7mm, 19	≤7mm, 84	0,002**
<b>Durchleuchtungszeit [Mittelwert in Minuten]</b>		36,73 ± 25,90	60,97 ± 37,73	0,000*
<b>Devices [Mittelwert der Anzahl]</b>		1,00 ± 0,00	7,31 ± 5,62	0,000*
<b>Interventionszeit [Mittelwert in Minuten]</b>		136,32 ± 55,83	160,94 ± 60,53	0,011*
<b>mRS (Langzeit) [Median; Min - Max]</b>		0,00 ± 0,72; 0 – 3	0,00 ± 1,50; 0 – 6	0,137*
<b>Aufenthaltsdauer [Mittelwert in Tagen]</b>		4,53 ± 1,54	5,52 ± 3,71	0,523*
<b>Nachbehandlungsbedürftigkeit [n]</b>	Nein	30	107	0,004**
	Ja	8	5	
<b>Komplikationen [n]</b>	Nein	35	104	1,000**
	Ja	3	8	
<b>Kontroll-CT nach Intervention [n]</b>	Keine Pathologie	36	107	1,000**
	Pathologie	2	4	

\*Mann Whitney U Test; \*\*Chi Quadrat nach Pearson

## Diskussion

### Diagnostische Angiographien bei elektiv therapierten Patienten

Zur Therapieplanung von Hirnaneurysmen werden üblicherweise diagnostische Angiographien in örtlicher Betäubung zweizeitig vor der eigentlichen Aneurysmaversorgung durchgeführt. Lange Zeit galt dieser Grundsatz als Goldstandard, weshalb sich die Nachsorgezeiten in beiden Gruppen signifikant unterscheiden (siehe Tabelle 8). In den letzten Jahren äußerten Patienten allerdings immer häufiger einen endovaskulären Therapiewunsch bereits im Vorfeld, sodass im Zeitraum von 2008 bis 2017 anfangs gelegentlich, und in den letzten Jahren des Untersuchungszeitraums nahezu ausschließlich, die Diagnostik mit Darstellung aller Hirnarterien in mehreren Ebenen (Panangiographie) zusammen mit der Intervention in Vollnarkose durchgeführt wurde. Es konnte somit der Effekt dieser Maßnahme retrospektiv untersucht werden. Beide untersuchten Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied im Alter der Patienten, in der Größe der behandelten ACM Bifurkationsaneurysmen oder in der Anzahl an therapierten Aneurysmen in einer Sitzung. Im mittels mRS klassifizierten Outcome zeigt sich direkt nach Entlassung eine Tendenz zu Gunsten der Patienten, welche eine Angiographie während der Intervention erhalten hatten. Allerdings scheint die breite Standardabweichung die Ergebnisse nicht unwesentlich zu beeinflussen. Auch die Gesamtaufenthaltsdauer, exklusive des Zeitraums für die Anfertigung der diagnostischen Angiographie vor der Intervention, weist keinen Vorteil für eines der beiden Konzepte auf. Nichtsdestotrotz ist mindestens ein weiterer eintägiger ambulanter oder stationärer Aufenthalt mit mindestens sechsständiger tagesstationärer Nachbeobachtung zu berücksichtigen. Dieser ruft zusätzliche Kosten und Komplikationsrisiken hervor. Zuckermann et al. [62] fanden heraus, dass sich durch eine Reduktion der Liegezeit von sechs auf zwei Stunden postangiographisch die Kosten deutlich senken ließen, ohne dabei gravierende Komplikationen zu verursachen. Durch den doppelt invasiven Eingriff steigt das Risiko für thromboembolische Ereignisse oder Leistenhämatome. Im untersuchten Patientenkollektiv trat ein thrombotischer Verschluss der Arteria iliaca externa im Rahmen einer einzeitigen Diagnostik und Therapie auf. Van Asch et al. [63] gaben als mögliche Komplikationen einer diagnostischen DSA sowohl Leistenhämatome als auch thromboembolische Ereignisse mit unter anderem Amaurosis fugax, Hemiparese sowie Bewusstlosigkeit an. Hierbei belief sich die Komplikationsrate auf 0,6%. In weiteren Arbeiten lag die transiente Komplikationsrate zwischen 1,5% und 2,3% [64, 65]. Im Vergleich hierzu erscheint die globale Komplikationsrate mit 8,0% recht hoch (siehe Tabelle 8). Allerdings beinhaltet dieser Wert nicht nur die Darstellung mittels einer DSA, sondern auch die endovaskuläre Therapie der entsprechenden Aneurysmen. Durch die Manipulation der Gefäßwände und das Einbringen der Devices in beziehungsweise vor das Aneurysma erhöht sich die Komplikationswahrscheinlichkeit erheblich.

Interessanterweise zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Nachbehandlungsbedürftigkeit zwischen den beiden Vergleichsgruppen. 14 Aneurysmen mussten bei Patienten, die eine diagnostische Angiographie während der Intervention erhielten, nachtherapiert werden. Wenn die diagnostische Angiographie vor der eigentlichen Intervention durchgeführt wurde, waren keine Nachbehandlungen nötig. Ein Grund hierfür könnte

die differenziertere und zeitlich nicht begrenzte Auseinandersetzung mit der Gefäßsituation und Aneurysmaarchitektur sein. Ein weiterer Grund liegt in der Therapietechnik. Wie unter Punkt 7.5. nachgewiesen wurde, erscheinen intraaneurysmale Flow-Diverter (WEB-Devices) deutlich nachbehandlungsbedürftiger. Von den 14 nachtherapierten Aneurysmen wurden neun mittels WEB-Device behandelt. Hierbei muss man allerdings die „learning-curve“ (siehe Abb. 15) bei Einsatz eines neuen Devices berücksichtigen [66], was bedeutet, dass bei Nutzung dieser Technik in der Initialphase die Systeme häufig zu klein gewählt wurden oder aber nicht indiziert waren. Retrospektiv wurde versucht, ein gigantisches teilthrombosiertes Mediaaneurysma mit einem WEB zu behandeln, wobei das Device mehrfach in den Thrombus des Aneurysmas eintauchte und die Aneurysmabasis wieder freigab. Der kleinere Anteil der nachbehandlungsbedürftigen Mediaaneurysmen wurde mit Coiling beziehungsweise SAC therapiert. In der Summe wurden 5,1% aller Aneurysmen, welche im Rahmen der Intervention eine Angiographie erhielten, nachbehandelt. Auffällig hierbei ist, dass sich die Nachbehandlungsbedürftigkeit nahezu ausschließlich auf Aneurysmen zwischen acht und fünfzehn Millimeter konzentrierte. Global gesehen, lag das Maximum der Nachbehandlungen im Zeitraum zwischen 2013 und 2015, also den ersten Jahren nach Einsatz des WEB-Devices. In Summe kann eine nicht adäquate WEB-Device Größe aufgrund mangelnder Erfahrung [66] als ursächlich für die hohe Nachbehandlungszahl angenommen werden.

Durch die zunehmende Verfügbarkeit der Magnetresonanztomographie, kombiniert mit neuartigen Sequenzen wie der Black-Blood-Sequenz und der Möglichkeit der Erstellung einer computertomographischen Angiographie, stellt sich die Frage, ob eine invasive Kontrolle beziehungsweise Follow-Up mittels Digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) bei unrupturierten Mediabifurkationsaneurysmen weiterhin sinnvoll erscheint. Hierbei ist besonders die flächendeckende Einführung der 3 Tesla MRTs hervorzuheben. In der Metaanalyse von Sailer et al. [67] zeigte sich ein Trend zu höherer Sensitivität und Spezifität bei steigender Magnetfeldstärke. Auch die Möglichkeit der 3D Rekonstruktion führt zu besseren diagnostischen Ergebnissen [67]. Seit Jahren gilt die DSA als Goldstandard zur Diagnostik inzidenteller Aneurysmen. Es handelt sich hierbei um eine invasive Diagnostik mit einer Komplikationsrate von 0,6% [63]. Im untersuchten Patientenkollektiv ereigneten sich während der vorgeschalteten Angiographie keine Komplikationen. Rustemi et al. [68] fanden in einer retrospektiven Datenanalyse heraus, dass besonders für kleine Aneurysmen <4mm (CT-A) respektive <3,5mm (MR-A) die DSA den nicht invasiven Diagnosetools signifikant überlegen ist. Die Frage ist allerdings, ab welcher Größe ein Aneurysma endovaskulär versorgt werden sollte. In der 2003 angelegten Studie ISUIA [6] wurde ein sehr geringes Rupturrisiko von 0,1% pro Jahr für Aneurysmen <7mm angegeben. Auch die Therapie sehr kleiner Aneurysmen gestaltet sich schwierig. So haben besonders Aneurysmen <3mm eine erhöhte Komplikationsrate [69]. In Bezug auf die richtige Diagnostik lässt sich damit festhalten, dass größere Aneurysmen durch die MR-A dargestellt werden können. So lag die gepoolte Sensitivität bei 95% und Spezifität bei 89% [67]. Insgesamt 110 nicht rupturierte Aneurysmen waren höchstens  $\leq 7$ mm. Die meisten fielen initial durch eine Kontrolle mittels zerebraler MR-A auf. Sailer et al. [67] empfahlen die MR-A in time of flight Technik (TOF-Technik) als Mittel der Wahl für das Screening. Gründe hierfür sind die fehlende Strahlenbelastung sowie der fehlende Einsatz von iodiniertem Kontrastmittel. Ebenfalls sollte die Frage nach

der richtigen Bildmodalität im Follow-Up diskutiert werden. Besonders im ersten Jahr treten die meisten nachbehandlungsbedürftigen Aneurysmen auf [70]. Da lediglich kleine, basale und nicht therapierelevante Reperfusionen von der DSA im Vergleich zur MRA zuverlässig erkannt wurden, empfehlen Gramsch et al. [71] sowohl eine „contrast enhanced“ (CE) als auch eine TOF MR-A für den ersten Follow-Up Termin. Mit einem good clinical outcome ( $\leq$  mRS 2) von 93% kleiner, nicht rupturierter Aneurysmen ist die Therapie solcher Aneurysmen grundsätzlich mit einem geringeren Komplikationsrisiko verbunden.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass in der Komplikationsrate kein Nachteil der diagnostischen Angiographie während des Eingriffs besteht. Die Krankenhaustage unterscheiden sich zudem nicht signifikant voneinander. Dennoch lässt sich eine Tendenz zu einer kürzeren Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer für Patienten, welche die diagnostische Angiographie und Intervention erhalten haben, darstellen. Auch die Nachbehandlungsbedürftigkeit ist teilweise auf den vermehrten Einsatz eines neuen Devices, in Form des WEBS, zurückzuführen [72]. Eine Empfehlung für die diagnostische Angiographie im Rahmen der Intervention führt zu ähnlich guten Ergebnissen im Outcome, der Nachbehandlung sowie hinsichtlich möglicher Komplikationen. Die von Jeong et al [73] propagierte „same-day-care“ kann speziell für die Therapie von ACM Bifurkationsaneurysmen ebenfalls in Betracht gezogen werden; allerdings immer unter der Bedingung, dass der Interventionalist möglichst erfahren ist und im Notfall eine angeschlossene ICU (Intensive care unit) die Patienten versorgen kann (siehe Tabelle 8).

### **Postoperative intensivmedizinische Betreuung bei elektiven Patienten**

Bei neuen Behandlungstechniken sind neben der Effektivität auch die Kosten zu bewerten. Besonders die intensivmedizinische Nachbetreuung stellt einen kostenmäßig großen Anteil an den Gesamtkosten eines elektiven Eingriffs dar. Dies ist primär bedingt durch den hohen Personalaufwand, welcher 56% aller intensivmedizinischen Kosten in Deutschland ausmacht [49]. In den Niederlanden sind im direkten Vergleich die Kosten pro Patient und Tag mehr als drei bis fünf (Maximalversorger oder Universitätsklinikum) Mal so hoch wie eine Versorgung auf Normalstation [74]. Insbesondere der erste und zweite postoperative Tag auf einer ICU führen zu den höchsten Kosten. Am dritten Tag fallen und stabilisieren sich die intensivmedizinischen Kosten. Die Einsparung einer vielerorts üblichen, eintägigen intensivmedizinischen Überwachung durch eine mehrstündige postinterventionelle Betreuung in einem Aufwachraum mit anschließender Verlegung auf Normalstation, scheint bei den untersuchten elektiv therapierten ACM Bifurkationsaneurysmen keinen signifikanten Unterschied im Outcome zu bewirken. Auch die Nachbehandlungszahlen und die Komplikationsraten über den gesamten Nachversorgungszeitraum zeigen keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen auf. Auch andere Autoren kamen zu dem Schluss, dass elektiv therapierte Aneurysmen ohne periprozedurale Komplikationen postinterventionell im Aufwachraum statt auf ITS betreut werden können [75, 76]. Ein Grund hierfür sei, dass viele Komplikationen, wie ischämische Ereignisse auf Grund von Vasospasmen und Gefäßperforationen, während der Intervention selbst und in der Aufwachzeit stattfinden [77]. Ein weiterer

Grund sei, dass postoperativ die meisten Komplikationen in einem Zeitfenster von vier Stunden passieren. Auch nehmen sowohl die Dringlichkeit als auch die Schwere der Komplikationen ab dem Ende der Intervention mit fortschreitender Zeit ab. So stellten sich im untersuchten Patientenkollektiv nach 12 Stunden nur noch solche Komplikationen dar, die keiner Nachbehandlung bedurften [78]. Dies konnte anhand der neun Behandlungsfälle mit einem längeren intensivmedizinischen Aufenthalt bestätigt werden. So traten alle Komplikationen während der eigentlichen Intervention oder unmittelbar im Aufwachraum auf. Vor allem traten dabei thromboembolische Ereignisse bei den Patienten, die maximal einen Tag in ICU verbracht haben, auf. Diese erforderten aber nicht immer eine intensivmedizinische Nachbetreuung. Beispielsweise trat bei einer Patientin ein Thrombus in der Arteria iliaca externa auf. Üblicherweise würde man bei einer höheren Therapierate an Aneurysmen pro Patient von einer höheren potentiellen Komplikationsrate ausgehen. Im ausgewerteten Kollektiv fand sich diesbezüglich kein Hinweis. Im Gegenteil, Patienten mit mehreren Aneurysmen wurden nach der Intervention signifikant häufiger nicht auf Intensivstation, sondern direkt über den Aufwachraum auf Normalstation verlegt. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist die geringe Anzahl an Komplikationen zu berücksichtigen, was auch erklärt, dass sich bezüglich Outcome und Komplikationsrate kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen lässt (siehe Tabelle 11).

Ist postinterventionell eine Verlegung auf die ICU erforderlich, so erhöht sich die postinterventionelle Krankenhausaufenthaltsdauer von 4,4 ( $\pm$  1,7) auf 5,9 ( $\pm$  4,1) Tagen. Die Dauer entspricht Literaturangaben. In einer größeren Studie von Halkes et al. wurde eine Aufenthaltsdauer von 2-8 Tagen bei endovaskulär versorgten Patienten und 7-16 Tagen bei mikrochirurgisch versorgten Elektivpatienten ermittelt [47]. Zum einen werden neurochirurgisch therapierte Elektivpatienten postinterventionell intensivmedizinisch nachbetreut. Zum anderen wurde bei den neurochirurgischen Patienten postinterventionell eine größere Anzahl bildgebender und anderer Diagnostik angefertigt. Allerdings entstehen höhere Kosten für die endovaskuläre Behandlung elektiver Patienten [47]. Das liegt an den höheren Device-Kosten [79]. So machen die Materialkosten über 51% der gesamten Kosten in der Coil-Gruppe und lediglich 8% in der neurochirurgischen Gruppe aus [47].

Dadurch, dass es keinen signifikanten Unterschied im Outcome, in der Komplikationsrate oder aber in den Nachbehandlungszahlen mit sinkendem Verhältnis von Pflegepersonal zu Patienten gibt, lässt sich eine intensivmedizinische Nachbetreuung mit geringerem Pflegepersonalschlüssel für sechs Stunden vor einer ICU Einweisung vertreten [75, 76]. Durch die angebundene ICU und den schnellen Einsatz können auch Komplikationen im postoperativen Zeitfenster schnellstmöglich entdeckt und therapiert werden [78]. Nichtsdestotrotz sollten Patienten, welche intraprozedural eine Aneurysmaruptur erlitten haben, weiterhin postinterventionell auf einer ITS überwacht werden [80].

### **Bietet das WEB-Device gegenüber dem Coiling/SAC Vorteile?**

Durchschnittlich 5,12  $\pm$  4,72 Coils (siehe Tabelle 15) wurden für die Therapie eines elektiven Mediabifurkationsaneurysmas eingesetzt. Zum Vergleich wurde - sofern das Aneurysma richtig ausgemessen

wurde und das passende Device vorhanden war - lediglich ein WEB-Device verwendet. Besonders die hohen Device-Kosten sind immer wieder ausschlaggebend für die hohen Gesamtkosten bei der endovaskulären Therapie eines intrakraniellen Aneurysmas und somit häufig auch Hauptkritikpunkt [47]. Detaillierte Kostenanalysen liegen insbesondere für den US-amerikanischen Markt vor [81][82]. Entsprechende Kostenkalkulationen wurden für Deutschland bisher nicht publiziert. Die Kostenblöcke lassen sich daher nur grob abschätzen. Im Vergleich zu den USA liegen die Preise deutlich niedriger. So liegen die Stückpreiskosten für eine Coil zwischen 200€ bis 1200€ und für ein Aneurysmastent zwischen 2500€ und 3200€. Legt man durchschnittliche Preise und eine durchschnittliche Coilanzahl zugrunde, so ergibt sich für eine durchschnittliche endovaskuläre Aneurysmabehandlung mit Coil und Stent (6 Coil und 1 Stent) ein Materialaufwand von mindestens 3700€. Weiter maßgeblich für eine erfolgreiche Okklusion ist die Aneurysmagröße sowie hierdurch bedingte Materialmenge. Die eingesetzten Coils unterscheiden sich hierbei nicht nur in der Gesamtlänge und ihrem Durchmesser, sondern auch in ihrer Beschichtung und Windungssteife. Deshalb sollte neben der biomechanischen Passform der Coils auch auf deren volumenausfüllende Eigenschaft geachtet werden [42]. Im direkten Vergleich hierzu kann das WEB-Device bei passender Gefäßanatomie und Aneurysmakonfiguration relativ einfach und sehr schnell eingesetzt werden. Besonders breitbasige Aneurysmen eignen sich für eine solche Therapie [83]. Zudem sind die Preise für ein WEB-Device besser kalkulier- und steuerbar, da hierfür lediglich ein Device benötigt wird. Die Preise für ein solches WEB-Device liegen in Deutschland bei 10400€.

Neben den Kosten ist für endovaskuläre Eingriffe die Nachbehandlungsdriftigkeit zu bewerten. Diese unterschied sich signifikant zwischen der Coil- und der WEB-Gruppe bei elektiv therapierten Patienten. Von den insgesamt 38 therapierten Aneurysmen mittels WEB-Device mussten 8 (21,1%) nachbehandelt werden. In der Coil-Gruppe waren es von insgesamt 112 therapierten Aneurysmen lediglich 5 (4,4%). So lag in diversen Studien die Nachbehandlungsrate bei gecoilten Patienten zwischen 4,7 % [84] und 12,3 % [85]. Auch die Reinterventionsrate nach WEB-Device Einsatz wurde mit 13,9% als unwesentlich niedriger beschrieben [86]. Jedoch fiel auf, dass besonders die 6 teilthrombosierte Riesenaneurysmen nachbehandelt werden mussten [86]. Auch andere Autoren warnen vor dem Einsatz von WEB-Devices bei großen partiell thrombosierte Aneurysmen [87]. Ein weiterer Aspekt, der für die Nachbehandlungsdriftigkeit spricht, ist die Kompaktierung und das Verrutschen des WEB-Devices. So fanden Cognard et al. [88] eine 42,8% Rate an erneut perfundierten Aneurysmen nach mehr als 12 Monaten. Als einzige prospektive Studie fanden Pierot et al. [89] eine 20,9% Rekanalisation bei Behandlung mit WEB-Device. Insgesamt waren nach Ermessen der Interventionalisten 6,9% nachbehandlungsdriftig im Ein-Jahres-Follow-Up-Zeitraum. Die hohe Diskrepanz zwischen visueller Rekanalisation und tatsächlicher Reintervention zeigt die Schwierigkeit, Reinterventionszahlen zwischen verschiedenen Zentren zu vergleichen. Darflinger et al. [90] beschrieben das Problem zwischen Reperfusion und Reintervention eines intrakraniellen Aneurysmas. Sie schlugen vor, lediglich Aneurysmen nach RRC 2 bis 3 erneut endovaskulär zu therapieren. Hauptursächlich für den signifikanten Unterschied war die „learning-curve“ des Interventionalisten. Wir fanden heraus, dass seit der

Markteinführung 2011 und dem erstmaligen Einsatz eines WEB-Devices 2012 in Augsburg, die Reinterventionszahlen stetig weniger wurden [66] (siehe Abb. 15).

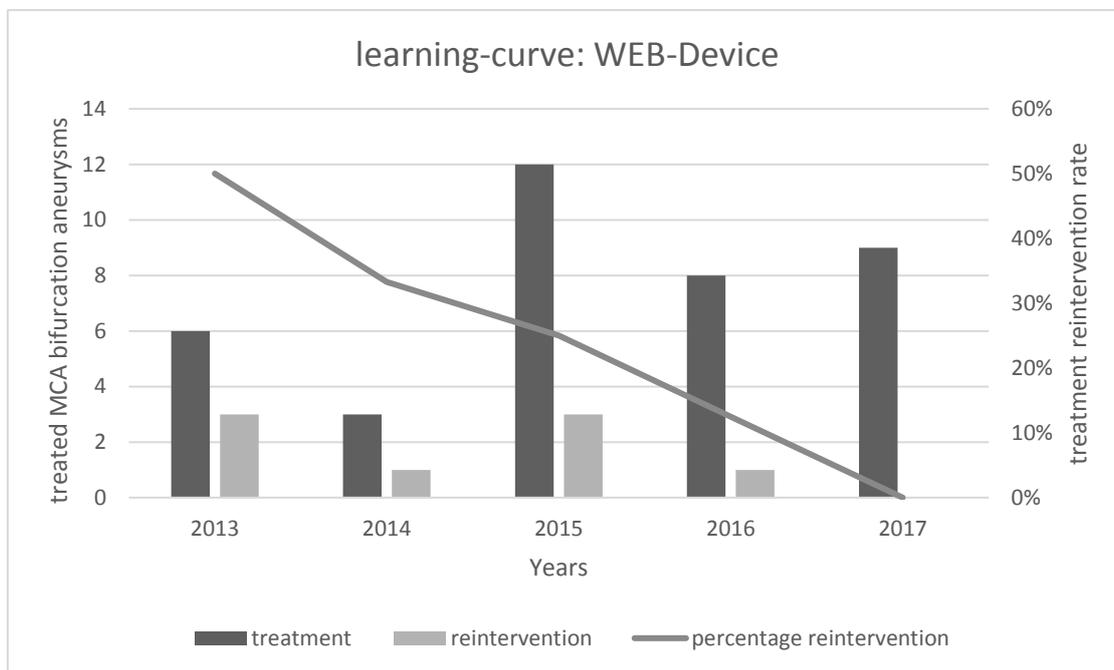


Abbildung 15: American Journal of Neuroradiology March 2019, 40 (3) 503-509; [66]

Bereits Behme et al. [72] entdeckten, dass im Zeitintervall von zwei Jahren nach erstmaliger Benutzung des WEB-Devices die Okklusionsrate im drei Monats-Follow-Up um 87,5% anstieg. Eine solche learning-curve betrifft allerdings auch den Einsatz anderer Devices, wie beispielsweise das Coiling. So nahm mit zunehmender Erfahrung des Interventionalisten die Komplikationsrate bei der Therapie mittels Coiling ab [91].

Eine Reintervention ist einerseits für den Patienten psychisch belastend und andererseits auch kostspielig für das Gesundheitssystem. Dennoch stellt eine erneute endovaskuläre Intervention, wie in dem hier präsentierten Patientengut, eine sichere Therapieoption dar [92].

Neben den „geringeren“ Kosten einer WEB-Therapie, fanden sich kürzere Behandlungsdauern/Interventionsdauern in der WEB-Gruppe im Vergleich zur Coiling/SAC-Gruppe. Auch die reine Durchleuchtungszeit ist im Mittel signifikant niedriger in der WEB-Gruppe. Es sprechen einige Faktoren für diesen zeitlichen Unterschied. Zum einen führt der Einsatz zusätzlicher Devices zu einer Verlängerung der Interventionszeit [93]. Als grobe Faustregel lässt sich pro Millimeter Aneurysmadurchmesser eine Coil errechnen [94]. Zudem bemerkten Gast et al. [93], dass besonders das Coiling von ACM Aneurysmen im Vergleich zu anderen intrakraniellen Aneurysmen im Mittel mehr Zeit in Anspruch nimmt. Inklusive Vorbereitung, Anästhesie und Punktion des Gefäßes muss man mit ein bis zwei Stunden Zeitaufwand pro Eingriff rechnen. Im untersuchten Testkollektiv war die durchschnittliche Interventionszeit im Vergleich zur Coil-Gruppe (160min) in der WEB-Gruppe (136min) signifikant niedriger. Da sich der Interventionsablauf

zwischen beiden Gruppen erst signifikant zwischen beiden Gruppen unterschied, als der Führungskatheter in der Halsschlagader platziert wurde, spielt besonders die reine Durchleuchtungszeit eine Rolle. Auch hier war die WEB-Gruppe (37min) signifikant schneller als die Coil-Gruppe (61min). Durch die längere Durchleuchtungszeit erhalten die Patienten eine höhere Strahlendosis. Wegen der höheren Rigidität des Mikrokatheters des WEB-Devices stellen sich kurvige Abschnitte als mögliches Hindernis und Zeitfaktor heraus. Allerdings wird, sobald der Mikrokatheter im Aneurysma platziert ist, der Zeitverlust durch das Einbringen eines einzelnen Devices in das Aneurysma vollständig kompensiert.

In Bezug auf mögliche Komplikationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Bei Behme et al. [72] fanden sich bei insgesamt 51 mittels WEB-Device therapierter, unrupturierter Aneurysmen eine Aneurysmaruptur und fünf thromboembolische Ereignisse wieder (Komplikationsrate von 11,8%). In Augsburg ereigneten sich lediglich drei Komplikationen, von denen alle drei auf thromboembolische Ereignisse zurückzuführen waren (Komplikationsrate von 7,9%). Im Vergleich hierzu ereigneten sich acht Komplikationen in der Coil-Gruppe bei insgesamt 112 behandelten Aneurysmen. Diese entsprachen zwei Aneurysmarupturen, einem relevanten Vasospasmus, einer Stent-Thrombose und einem Infarkt.

In Bezug auf die endovaskuläre Therapie von elektiven ACM Bifurkationsaneurysmen lässt sich sowohl eine klare Empfehlung für die Therapie mittels Coiling als auch WEB-Device geben. Einerseits lässt sich bei multimorbiden Patienten durch den Einsatz eines WEB-Devices die Therapiezeit sinnvoll verkürzen, sofern es sich um einmalige Eingriffe handelt. Zusätzlich erhalten die Patienten eine geringere Strahlendosis, womit deterministische Strahlenschäden reduziert werden. Auf der anderen Seite ist das Reperusionsrisiko nach WEB-Device-Einsatz in unerfahrenen Zentren nicht zu unterschätzen. Besonders die „learning-curve“ spielt dabei eine entscheidende Rolle. Allerdings sind die Komplikationsraten relativ gering und das Outcome gut.

### **Doppelte Antiaggregation bei elektiven Patienten**

Haupttrisikofaktor für erhöhte Morbidität nach Intervention an intrakraniellen Aneurysmen sind Thromboembolien [50]. Eine ausreichende Antikoagulation und Antiaggregation ist unumgänglich. Bereits die 1996 präsentierte CAPRIE Studie zeigte, dass sich die Rate an TIAs (transient ischämische Attacken) oder zerebralen Ischämien durch die Gabe von Clopidogrel senken ließ [51]. Allerdings wies die 2004 vorgestellte MATCH Studie ein erhöhtes hämorrhagisches Risiko unter der gleichzeitigen Kombination von Clopidogrel (75mg) mit ASS (75mg) auf [52].

Grundsätzlich erhielten die elektiven Patienten einen Tag vor dem Eingriff einen Plättchenhemmtest, um den Empfängerstatus auf Clopidogrel zu bestätigen. War der Patient „Responder“ und wurde ein Stent eingesetzt, so erhielt er eine tägliche Dosis von 75mg Clopidogrel über 6 Wochen postoperativ. Ein adäquates Ansprechen auf den Plättchenantiaggregationstest ist maßgebend für eine thromboembolische Risikoreduktion, ohne dabei hämorrhagische Zwischenfälle unnötig zu erhöhen. Delgado et al. [95] fanden heraus, dass bei einer

„Hyporesponse“ signifikant mehr Thromboembolien auftraten, wohingegen bei einer „Hyperresponse“ das Hämorrhagierisiko signifikant anstieg. Besonders in postinterventionellen diffusionsgewichteten MR Sequenzen zeigten sich bei „Non-Respondern“ vermehrt multiple diffusionspositive Läsionen nach Clopidogrel Gabe [96]. Kim et al. [96] empfahlen deshalb bei einem inadäquaten Ansprechen auf einen Plättchenhemmtest eine entsprechende Anpassung der Prämedikation. Als mögliche Alternativen kommen weitere ADP-Rezeptorantagonisten wie Ticagrelor, Ticlopidin oder Prasugrel in Frage. Moore et al. [97] fanden heraus, dass Ticagrelor eine sichere antiaggregative Wirkung hat, ohne hierbei die hämorrhagischen Komplikationen zu fördern. Es fanden sich insgesamt weniger Hämorrhagien und Thromboembolien wieder als nach Clopidogrel Applikation [97]. Die untersuchten Patienten erhielten im Falle eines Nichtansprechens oder eines fraglichen Plättchenhemmtests eine Loadingdosis von 180 mg Ticagrelor, welche zwei Mal täglich mit jeweils 90mg über 6 Wochen kontinuierlich fortgeführt wurde.

Falls breitbasige Aneurysmen oder aus dem Aneurysma herausgerutschte Coilschlingen vorlagen, wurde eine orale ASS 100mg Therapie über 6 Wochen verordnet. Patienten nach WEB-Device Implantation sollten ebenfalls über 6 Wochen täglich ASS 100mg einnehmen. Lediglich im Falle einer katheterangiographisch sichtbaren Atherosklerose wurde ASS 100mg lebenslang angeordnet. Ries et al. [98] zeigten, dass selbst unter intraoperativer ASS-Applikation keine verstärkte Blutung im Falle einer Aneurysmaperforation stattfand. Gleichwohl scheint es gleichgültig zu sein, ob eine antiaggregative Therapie vor und nach dem Eingriff oder nur nach dem Eingriff gegeben wird. So stellte sich bei Yamada et al. [53] heraus, dass es zu keinem signifikanten Unterschied in der Entstehung thromboembolischer Ereignisse kam. Intraoperativ fanden sich sowohl bei den Patienten, die zuvor und anschließend postoperativ antiaggregativ versorgt wurden, ähnlich viele Clots wie in der Gruppe, welche nur postinterventionell antiaggregativ versorgt wurde (siehe Tabelle 13). Besonders risikobehaftet waren hingegen die Patienten, welche gar keine Antiaggregation erhielten und dementsprechend durch eine signifikante Erhöhung von Thromboembolien auffielen.

Zusätzlich zur Antiaggregation wurde intraoperativ mit 5000 IU Heparin i.v. antikoaguliert. Tarlov et al. [99] fanden heraus, dass eine Antikoagulation mittels Heparin/Warfarin zu keiner erhöhten Rupturrate der zerebralen Aneurysmen führt. Auch die Rerupturrate bei bereits mittels Coiling oder Clipping therapierten Patienten war nicht erhöht. Eine zu hohe Dosierung des Heparins perioperativ scheint einen entscheidenden Einfluss auf die neurologische Komplikationsrate zu haben. So konnten Narata et al. [100] zeigen, dass die periprozedurale Heparin-Gabe bei gleichzeitiger Gabe von ADP-Rezeptorantagonisten und ASS eine höhere Blutungsrate bei den Patienten zur Folge haben kann. Nach Senkung der Heparin-Gabe von 70 U/kg auf 50 U/kg sank auch die neurologische Komplikationsrate signifikant. Eine genaue Unterscheidung, ob die Koagulation unter reiner Heparin-Gabe oder durch Zugabe von antiaggregativen Medikamenten erfolgte, wurde nicht untersucht. In 78 von 163 Fällen erhielten die Patienten mit inzidentellen Aneurysmen eine Antikoagulation mit Heparin und Antiaggregation mit ASS. 85 Eingriffe erfolgten unter doppelter Antiaggregation und einfacher Antikoagulation. Vor 66 Behandlungen wurde mit ASS und Clopidogrel 5 Tage vor dem Eingriff prämediziert und 19 Mal wurde aufgrund des Patienten Non-Responder-Status präprozedural auf Ticagrelor umgestellt.

Insgesamt 12 Komplikationen erfolgten während oder unmittelbar nach der Intervention. In beiden Antiaggregationsgruppen erfolgten jeweils 4 Thromboembolien, was 5,1% (4/78) nach einfacher Antiaggregation und 4,7% (4/85) nach doppelter Antiaggregation entspricht. In 7 Fällen fehlte der Multiplate-Test. 3 Thromboembolien fanden trotz doppelter Antiaggregation und positivem Multiplate-Test statt. Ein Großteil solcher Ereignisse kann durch eine adäquate präoperative Testung vermieden werden [66]. In der abschließenden CT-Bildgebung stellten sich signifikant mehr Komplikationen in der einfach antiaggregierten Kohorte, als in der doppelt antiaggregierten Gruppe dar (siehe Tabelle 14). Ein Grund scheint die nicht differenzierte Betrachtung des Zeitraums zu sein. So könnten einzelne Drahtperforationen zu einem Kontrastmittelaustritt und damit einem Kontrastmittelpooling in den Stammganglien geführt haben. Weiterhin kam es in allen drei Fällen einer frischen Blutung zu einer intraoperativen Ruptur des Trägergefäßes.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im Vergleich zur Literatur [101] die Schlaganfallrate bei Behandlung inzidenteller Aneurysmen durch Thromboembolie reduziert werden konnte (19,3% vs. 4,9%). Trotz trotz suffizienter Antiaggregation ein lokaler Thrombus auf, konnte durch den intravenösen Einsatz von Tirofiban (Aggrastat), welches gewichtsadaptiert verabreicht wird, in allen Fällen der Thrombus aufgelöst werden. 3 Parenchymlutungen konnten bei inzidentellen Aneurysmen nachgewiesen werden.

### **Vergleich der endovaskulären Therapie mit dem mikrochirurgischen Ansatz**

2017 wurden 66% aller intrakraniellen Aneurysmen in Deutschland endovaskulär versorgt [102]. Hierbei spielte es keine Rolle, ob es sich um elektive oder akut symptomatische Patienten handelte. Vor dem Hintergrund der 2002 vorgestellten ISAT Studie erscheinen diese Behandlungszahlen zu gering [4]. Bei Patienten mit rupturiertem Aneurysma, das sowohl endovaskulär als auch mikrochirurgisch versorgt werden kann, ist das Outcome im Sinne eines behinderungsfreien Überlebens nach einem Jahr mit endovaskulärem Coiling signifikant besser [4]. Auch die Langzeituntersuchungen der englischen Kohorte zeigten 18 Jahre später ein geringeres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko nach minimalinvasiver, endovaskulärer Intervention [25]. Häufiger Kritikpunkt bleibt die unterrepräsentierte Anzahl an ACM Aneurysmen (14,1%), womit keine klare Empfehlung für die endovaskuläre Therapie solcher Aneurysmen ausgesprochen werden könne [4]. Wie an den von Janssen et al. [102] publizierten Interventionszahlen zu erkennen ist, schlussfolgern heute noch viele Operateure daraus, dass der neurochirurgische Ansatz der Richtige sei [103]. Als Begründung wird häufig die höhere Verschlussrate nach mikrochirurgischer Therapie angeführt, obwohl sich das Outcome in beiden Gruppen nicht signifikant unterscheidet [104]. Der Unterschied in der Verschlussrate wurde auch in der ISAT Studie bestätigt [4]. Allerdings erfolgte in den letzten fünfzehn Jahren eine stetige Weiter- und auch Neuentwicklung der Devices, wie beispielsweise die Beschichtung der Coils (Hydrocoils) oder das WEB-Device. Sogenannte Hydrocoils scheinen auch mit geringeren Reinterventionsraten einherzugehen [105]. Zudem ist die Einschätzung des kompletten Aneurysmaverschlusses sehr untersucherabhängig. Deshalb sollte vorrangig auf die Nachbehandlungsrate eingegangen werden. Bereits die 2008 durchgeführte CARAT Studie

kam zu dem Schluss, dass Aneurysmen die als Raymond Roy 1 und 2 klassifiziert wurden, als komplett verschlossen galten. Erst wenn weniger als 69% des Aneurysmas unverschlossen waren, konnte das Rerupturrisiko mit Fällen ohne Therapie gleichgesetzt werden [106]. Als weiterer Kritikpunkt von Seiten der neurochirurgischen Kollegen wird häufig die Komplexität solcher ACM Bifurkationsaneurysmen aufgeführt. Die vielen Gefäßabgänge am Stumpf und die Breitbasigkeit sollen in mehr als 50% der Fälle an der ACM wiederzufinden sein, was ein endovaskuläres Vorgehen schwierig macht und ein mikrochirurgisches Vorgehen favorisiert. [107]. Im eigenen Patientenkollektiv war bei allen Patienten, die beispielsweise infolge einer begleitenden ICB nicht primär mikrochirurgisch versorgt werden mussten, das alleinige interventionelle Vorgehen erfolgreich. Ein intraprozeduraler Wechsel auf ein neurochirurgisches Vorgehen war nicht erforderlich. Auch der Einsatz einer lebenslangen Thrombozytenantiaggregation nach Stent-Einsatz wird als komplikationsträchtig gewertet. Durch die zeitliche Begrenzung der Antiaggregation kann dieses Risiko deutlich reduziert werden. Durch das Absetzen der Antiaggregationsbehandlung konnte im vorliegenden Patientengut keine Spätkomplikation im Sinne einer Thromboembolie oder einer In-Stent-Thrombose nachgewiesen werden.

Besonders rupturierte Aneurysmen tendieren, bedingt durch ein höheres Thromboembolierisiko, zu höheren postoperativen Morbiditätsraten [108]. Insbesondere das Stent-assistierte-Coiling von Aneurysmen der ACM Bifurkation geht mit einer höheren Komplikationsrate einher als bei anderen intrakraniellen Aneurysmen [109]. Dies konnte nicht bestätigt werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied nach Coiling, Stent-assistiertem-Coiling oder dem Einsatz eines WEB-Devices bei elektiven Patienten bei insgesamt niedriger Komplikationsrate (7,3%) [66]. Auch die Langzeit-mRS, als Surrogat-Parameter für persistierend postoperative Komplikationen, unterschied sich in den drei Gruppen nicht [66]. Zuletzt wird immer wieder die Kostspieligkeit der EVT angeführt. Es ist schwierig, die Patientenkohorten miteinander zu vergleichen, da die Kosten bei steigendem Hunt and Hess Score (H&H) stark ansteigen [110]. Fest steht, dass die Materialkosten für EVT, gleich ob simples Coiling oder intravasale Flow-Diverter, über denen für äquivalentes mikrochirurgisches Material liegen [111]. Allerdings ist die Gesamtaufenthaltsdauer nach mikrochirurgischem Clipping signifikant länger und somit auch teurer [46]. So sind die Gesamtkosten abhängig vom Einkaufspreis des OP-Materials/Devices und von den Liegekosten auf den verschiedenen Stationen. In der großangelegten Metaanalyse von Zhang et al. [112] wurde kein Unterschied in den Gesamtkosten für nicht rupturierte Aneurysmen festgestellt. Allerdings können länderspezifische Abrechnungsmodelle dazu führen, dass beispielsweise die Gesamtkosten für eine EVT in Südkorea höher ausfallen als in den USA. Nichtsdestotrotz können sich die Gesamtkosten für eine EVT dramatisch erhöhen, wenn eine Reintervention vonnöten ist [113]. Mit der nötigen Erfahrung des Interventionalisten können „learning-curves“ für neue Devices flacher verlaufen und damit die Reinterventionsrate verringert werden.

Zuletzt sollte die mechanische Belastung des Gehirns im Rahmen des mikrochirurgischen Clippings nicht unerwähnt bleiben. Wostrack et al. [114] fanden heraus, dass Patienten mit geclippten intrakraniellen Aneurysmen sowohl eine erhöhte Volumenreduktion ( $p=0.012$ ) als auch eine verringerte

Neurotransmitterkonzentration ( $p=0.04$ ) des Hippocampus aufweisen. Diese korreliert, gemessen mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), signifikant mit einer Erhöhung ängstlich-depressiver Symptome.

Um einen Vergleich mit der Literatur zu ziehen, muss das untersuchte Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt werden: die elektive und die symptomatische/geblutete Patientenkohorte.

Bei den symptomatischen, gebluteten SAB Patienten gab es insgesamt 23 periprozedurale Todesfälle (19,2%). In der Literatur wird die Mortalität von Patienten mit SAB und mikrochirurgischer Versorgung mit 9,2%-15% angegeben[8, 22]. Prozess assoziierte Tode wie Aneurysmarupturen, Dissektionen oder thromboembolische Ereignisse ereigneten sich im eigenen Patientenkollektiv in sechs Fällen. Besonders die Vasospasmen, welche nach intrakraniellen Blutungen auftreten, stachen hervor. Ein “good clinical outcome” ( $mRS \leq 2$ ) bei Entlassung wurde in 58.3% erzielt und entspricht aktuellen Studien (55%-65%)[115, 116]. Nach neurochirurgischer Intervention ist das Outcome, abhängig vom Patientenkollektiv, vergleichbar (55%-70%) [22, 116]. Nichtsdestotrotz fand eine aktuelle Metaanalyse heraus, dass das Outcome nach endovaskulärer Embolisation besser als nach mikrochirurgischem Clipping sei [117]. Zusätzlich scheint die Langzeitmorbidity nach Clipping signifikant höher [118]. Rinne et al.[8] konnten zeigen, dass besonders die Behandlung von ACM Aneurysmen zu einem schlechteren Outcome im Vergleich zu Aneurysmen der anterioren Zirkulation führt (32% vs. 25%). Ein möglicher Grund ist die arterielle Versorgung der Basalganglien, welche unmittelbar in die Bewegungsinitiierung eingebunden sind. Dies führt zu einer signifikanten Verschlechterung der mRS (siehe Abb. 11). Verglichen mit der ISAT Studie ist die selektive Aneurysmalokalisation mit Beschränkung auf das Stromgebiet der ACM ein weiterer Grund für die schlechtere Morbidity/Mortality im getesteten Patientenkollektiv (41.7%/19.2% vs. 23.5%/8.0%) [4]. Ein weiterer Grund ist der “selection bias”, welcher in manchen Studien zu verfälschten Ergebnissen führt. Lediglich 50 Aneurysmen insgesamt beziehungsweise 14 ACM Bifurkationsaneurysmen wurden nicht endovaskulär versorgt. Das lag daran, dass elektive Patienten den expliziten Wunsch nach einer mikrochirurgischen Intervention äußerten oder aber eine dekomprimierende Kraniotomie vonnöten war. Besonders intraprozedurale Rupturen und Thromboembolien der behandelten Aneurysmen stellen zwei der häufigsten Komplikationen während des Clippings und der EVT dar [22, 119]. Es ereigneten sich sechs solcher Komplikationen, was einer Prozess assoziierten Komplikationsrate von 5,0% entspricht. Hiervon waren jeweils drei thromboembolische Ereignisse und behandlungsassoziierte Hämorrhagien auf Grund von Dissektionen und Aneurysmarupturen. Verglichen mit aktuellen Daten für Prozess assoziierte Hämorrhagien konnte die Komplikationsrate verringert werden (2.5% vs. 5.0%) [115]. Auch die intraprozedurale Rupturrate war mit (2/120) 1,7% deutlich niedriger als vergleichbar publizierte Daten nach neurochirurgischer Intervention (7,4%) und EVT (3,1%-4,8%) [22, 115]. Im Nachkontrollzeitraum verstarben vier weitere Patienten. Hierbei ereigneten sich zwei Stammganglienblutungen, ohne Assoziation zu den therapierten Aneurysmen.

Die elektiv therapierten Patienten wiesen - sowohl periprozedural (0,6%) als auch langfristig (2,5%) - eine vergleichbare Mortalitätsrate auf [120]. In der Literatur wird nach erfolgreichem mikrochirurgischen Einsatz eine Mortalitätsrate von 1.9%-2.0% angegeben [22, 121]. Ein "good clinical outcome" ( $mRS \leq 2$ ) wurde in 92% bei Entlassung und in 76,7% im Langzeitverlauf gefunden. Zwar fand sich bei McDonald et al. [120] eine vergleichbare Krankenhaussterblichkeit nach EVT und neurochirurgischer Therapie. Allerdings hatten die Patienten nach neurochirurgischer Intervention eine signifikant höhere Morbidität im Langzeitverlauf. Ausgehend davon, dass die 25 fehlenden Datensätze für das Langzeit-Follow-Up (siehe Tabelle 5) durch die zeitlich noch nicht durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen zu begründen sind, scheint das untersuchte Patientenkollektiv in 125 von 138 Fällen (90,6%) ein ähnliches „good clinical outcome“ wie nach mikrochirurgischer Intervention bei elektiven ACM Aneurysmen zu haben ( $mRS \leq 2$  in 92%) [22]. Bei den elektiven Patienten stellt besonders die intraprozedurale Aneurysmaruptur eine wichtige Komplikation dar. So belegten Rodriguez-Hernandez et al. [22] ein zweifach höheres Risiko für eine Aneurysmaruptur beim Clipping als nach EVT (3,4% vs. 1,7%). Auch diese Komplikation war im untersuchten Kollektiv mit 1,3% vergleichbar.

Schlussfolgernd lassen sich die Ergebnisse der Arbeit unter Berücksichtigung mehrere Einschränkungen interpretieren. Zwar weisen Patienten, welche entweder an rupturierten oder an nicht rupturierten ACM Bifurkationsaneurysmen litten, eine vergleichbare Morbiditäts- und Mortalitätsrate mit publizierten Studien nach mikrochirurgischer Intervention auf. Allerdings handelt es sich um retrospektive und nicht randomisierte Daten. Des Weiteren ist bedingt durch die Populationsinhomogenitäten, welche beim literarischen Vergleich mit mikrochirurgischen Studien zwangsläufig auftreten, ein abschließender Vergleich nicht möglich.

## Zusammenfassung

Vordergründig galt die retrospektive Analyse derjenigen Patientendaten, welche mittels EVT eine Versorgung ihrer Bifurkationsaneurysmen der ACM erhielten. Einerseits sollten die neuen Devices mit den bereits etablierten Methoden verglichen werden. Andererseits sollte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse mit publizierten Daten ähnlicher Patientenkollektive, welche sich einer mikrochirurgischen Versorgung ihres Aneurysmas unterzogen, erfolgen. Hierzu wurden Patienten eingeschlossen, welche zwischen 2008 und 2017 endovaskulär am Universitätsklinikum Augsburg und Klinikum Vogtareuth versorgt wurden. Durch den primär endovaskulären Therapieansatz und den geringen Ausschluss auf Grund einer primär mikrochirurgischen Therapieindikation, konnten valide Daten von insgesamt 283 rupturierten und unrupturierten ACM Bifurkationsaneurysmen gesammelt werden.

Je nach Größe und Beschaffenheit des Aneurysmas beziehungsweise der Erfahrung des Interventionalisten, kann zwischen etablierten endovaskulären Therapieformen (Coiling/SAC) und den neueren Therapieformen (WEB-Device) entschieden werden. Bei Einführung des WEB-Devices war eine gewisse „learning-curve“ vonnöten. Teilthrombosierte Riesenaneurysmen wurden dabei nicht adäquat verschlossen, ebenso wie die anfangs zu klein gewählten WEB-Devices zu einem Verrutschen in das Aneurysma führten. Vorteile des WEB-Devices liegen in kürzeren Durchleuchtungs- (37min vs. 61min) und Interventionszeiten (136min vs. 161min) im Vergleich zu den etablierten Devices, ohne dabei vermehrt Komplikationen zu verursachen (7,9% vs. 7,1%) (siehe Tabelle 15).

Ein Grund für die insgesamt niedrigen Komplikationsraten scheint die suffiziente periprozedurale Antiaggregation/Antikoagulation der Patienten. Hierbei spielt die doppelte Antiaggregation mittels Clopidogrel/ASS beziehungsweise Ticagrelor/ASS eine entscheidende Rolle, welche zu prozentual genauso vielen thromboembolischen Komplikationen wie nach einfacher Antiaggregation führt (4,7% vs. 5,1%) (siehe Tabelle 13).

Eine weitere Risikoreduktion könnte womöglich durch einen einzeitigen Eingriff bei elektiven Patienten erreicht werden. Auf der einen Seite reduzierte sich die Gesamtligedauer um einen Tag. Auf der anderen Seite war das Komplikationsrisiko zwischen ein- und zweizeitigem Eingriff vergleichbar (4,6% vs. 9,2%).

Die Reinterventionsrate lag allerdings signifikant höher bei einem einzeitigen Eingriff, was ein Kombinationseffekt aus der WEB-Device „learning curve“ und Aneurysmagröße zu sein schien.

Die postinterventionelle Betreuung von elektiven Patienten, zunächst im Aufwachraum mit anschließender Verlegung auf Normalstation, spart einerseits Kosten durch die Reduktion der Gesamtaufenthaltsdauer (5 Tage vs. 7 Tage) ein. Andererseits führt dies zu einer nicht signifikanten Risikoreduktion (4,0% vs. 6,9%) (siehe Tabelle 11).

Auch in Bezug zu publizierten mikrochirurgischen Daten konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden.

## Literaturverzeichnis

- 1 Agarwal N, Gala NB, Choudhry OJ, Assina R, Prestigiacomo CJ, Duffis EJ, Gandhi CD. Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: A review of 2,685 computed tomographic angiograms. *World Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.wneu.2013.01.082
- 2 Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*; DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0
- 3 Zaidat OO, Castonguay AC, Tebeb MS, Asif K, Gheith A, Southwood C, Pollock G, Lynch JR. Middle cerebral artery aneurysm endovascular and surgical therapies: comprehensive literature review and local experience. *Neurosurg Clin N Am*; DOI: 10.1016/j.nec.2014.04.005
- 4 Molyneux A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11314-6
- 5 Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJM199812103392401
- 6 Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13860-3
- 7 Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.585059
- 8 Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Analysis of 561 Patients with 690 Middle Cerebral Artery Aneurysms: Anatomic and Clinical Features As Correlated to Management Outcome. *Neurosurgery*; DOI: 10.1097/00006123-199601000-00002
- 9 Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: A population-based case-control study. *Stroke*; DOI: 10.1161/01.STR.17.5.831
- 10 Qian Z, Kang H, Tang K, Jiang C, Wu Z, Li Y, Liu A. Assessment of Risk of Aneurysmal Rupture in Patients with Normotensives, Controlled Hypertension, and Uncontrolled Hypertension. *J Stroke Cerebrovasc Dis*; DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.027
- 11 Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005318
- 12 Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5
- 13 Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 6 Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2015. Seiten 281 - 282
- 14 Elsharkawy A, Lehečka M, Niemelä M, Billon-Grand R, Lehto H, Kivisaari R, Hernesniemi J. A new, more accurate classification of middle cerebral artery aneurysms: computed tomography angiographic study of 1,009 consecutive cases with 1,309 middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/01.neu.0000429842.61213.d5

- 15 Dashti R, Hernesniemi J, Niemela M, Rinne J, Porras M, Lehecka M, Shen H, Albayrak BS, Lehto H, Koroknay-Pal P, Oliveira RS de, Perra G, Ronkainen A, Koivisto T, Jaaskelainen JE. Microneurosurgical management of middle cerebral artery bifurcation aneurysms. *Surg Neurol*; DOI: 10.1016/j.surneu.2006.11.056
- 16 Bijlenga P, Mendes Pereira V, Schaller K. Clipping of MCA aneurysms: How I do it. *Acta Neurochir (Wien)*; DOI: 10.1007/s00701-011-1063-9
- 17 Greenberg MS (Hrsg.). *Handbook of neurosurgery*. 7 Aufl. New York, NY: Thieme; 2010. Seiten 1069 - 1070
- 18 Smith TR, Cote DJ, Dasenbrock HH, Hamade YJ, Zammar SG, El Tecle NE, Batjer HH, Bendok BR. Comparison of the Efficacy and Safety of Endovascular Coiling Versus Microsurgical Clipping for Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.wneu.2015.05.073
- 19 Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, Billa RF, van Boven M, Hantson P. Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option. *J Neurosurg*; DOI: 10.3171/jns.2000.93.2.0175
- 20 Kretschmer T (Hrsg.). *Zerebrale Aneurysmen und Gefäßmalformationen: Behandlungsgrundlagen und neurochirurgische Therapie in Fallbeispielen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. Seiten 173 - 179
- 21 Diaz FG, Guthikonda M, Guyot L, Velardo B, Gordon V. Surgical management of complex middle cerebral artery aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)*; DOI: 10.2176/nmc.38.suppl\_50
- 22 Rodriguez-Hernandez A, Sughrue ME, Akhavan S, Habdank-Kolaczowski J, Lawton MT. Current management of middle cerebral artery aneurysms: surgical results with a "clip first" policy. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182804aa2
- 23 Steklacova A, Bradac O, Charvat F, Lacy P de, Benes V. "Clip first" policy in management of intracranial MCA aneurysms: Single-centre experience with a systematic review of literature. *Acta Neurochir (Wien)*; DOI: 10.1007/s00701-015-2687-y
- 24 Heros RC. International Subarachnoid Aneurysm Trial analysis. *J Neurosurg*; DOI: 10.3171/JNS/2008/108/3/0433
- 25 Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2
- 26 Raper DMS, Allan R. International subarachnoid trial in the long run: Critical evaluation of the long-term follow-up data from the ISAT trial of clipping vs coiling for ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/01.NEU.0000369613.44834.12
- 27 Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms. Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases. *Interv Neuroradiol*; DOI: 10.1177/159101999700300103
- 28 Gory B, Kessler I, Seizem Nakiri G, Riva R, Al-Khawaldeh M, Mounayer C. Initial experience of intracranial aneurysm embolization using the balloon remodeling technique with Scepter C, a new double-lumen balloon. *Interv Neuroradiol*; DOI: 10.1177/159101991201800306

- 29 Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG. Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6-mo) follow-up. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/01.neu.0000159645.86823.af
- 30 Lubicz B, François O, Levivier M, Brotchi J, Balériaux D. Preliminary experience with the enterprise stent for endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: potential advantages and limiting characteristics. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/01.neu.0000325868.06764.de
- 31 Vendrell J-F, Costalat V, Brunel H, Riquelme C, Bonafe A. Stent-assisted coiling of complex middle cerebral artery aneurysms: initial and midterm results. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A2272
- 32 Piotin M, Blanc R, Spelle L, Mounayer C, Piantino R, Schmidt PJ, Moret J. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558114
- 33 Wang F, Chen X, Wang Y, Bai P, Wang H-Z, Sun T, Yu H-L. Stent-assisted coiling and balloon-assisted coiling in the management of intracranial aneurysms: A systematic review & meta-analysis. *J Neurol Sci*; DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.041
- 34 Pistocchi S, Blanc R, Bartolini B, Piotin M. Flow diverters at and beyond the level of the circle of willis for the treatment of intracranial aneurysms. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.636019
- 35 Iosif C, Mounayer C, Yavuz K, Saleme S, Geyik S, Cekirge HS, Saatci I. Middle Cerebral Artery Bifurcation Aneurysms Treated by Extrasaccular Flow Diverters: Midterm Angiographic Evolution and Clinical Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A5022
- 36 Murthy SB, Shah S, Shastri A, Venkatasubba Rao CP, Bershad EM, Suarez JI. The SILK flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci*; DOI: 10.1016/j.jocn.2013.07.006
- 37 Caroff J, Mihalea C, Dargento F, Neki H, Ikka L, Benachour N, Moret J, Spelle L. Woven Endobridge (WEB) Device for endovascular treatment of ruptured intracranial wide-neck aneurysms: a single-center experience. *Neuroradiology*; DOI: 10.1007/s00234-014-1390-7
- 38 Klisch J, Sychra V, Strasilla C, Liebig T, Fiorella D. The Woven EndoBridge cerebral aneurysm embolization device (WEB II): Initial clinical experience. *Neuroradiology*; DOI: 10.1007/s00234-011-0891-x
- 39 Fiorella D, Molyneux A, Coon A, Szikora I, Saatci I, Baltacioglu F, Sultan A, Arthur A. Demographic, procedural and 30-day safety results from the WEB Intra-saccular Therapy Study (WEB-IT). *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012841
- 40 Bekelis K, Missios S, MacKenzie TA, Labropoulos N, Roberts DW. A predictive model of hospitalization cost after cerebral aneurysm clipping. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2014-011575
- 41 el-Chalouhi N, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Starke RM, Dumont AS, Liu H, Rosenwasser R, El Moursi S, Gonzalez LF. Treatment of large and giant intracranial aneurysms: cost comparison of flow diversion and traditional embolization strategies. *World Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.wneu.2013.02.089
- 42 Wang C, Hui FK, Spiotta AM, Rasmussen PA. The cost of coils implanted in aneurysms: 2 years of clinical data. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2012-010600

- 43** Chang HW, Shin SH, Suh SH, Kim B-S, Rho MH. Cost-Effectiveness Analysis of Endovascular Coiling versus Neurosurgical Clipping for Intracranial Aneurysms in Republic of Korea. *Neurointervention*; DOI: 10.5469/neuroint.2016.11.2.86
- 44** Duan Y, Blackham K, Nelson J, Selman W, Bambakidis N. Analysis of short-term total hospital costs and current primary cost drivers of coiling versus clipping for unruptured intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2014-011249
- 45** Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S. Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.580647
- 46** Hoh BL, Chi Y-Y, Lawson MF, Mocco J, Barker FG. Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database 2002 to 2006. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.569269
- 47** Halkes PHA, Wermer MJH, Rinkel GJE, Buskens E. Direct costs of surgical clipping and endovascular coiling of unruptured intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis*; DOI: 10.1159/000092336
- 48** Ridwan S, Urbach H, Greschus S, Hagen J von, Esche J, Boström A. Health Care Costs of Spontaneous Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage for Rehabilitation, Home Care, and In-Hospital Treatment for the First Year. *World Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.wneu.2016.09.123
- 49** Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Burchardi H. A German national prevalence study on the cost of intensive care: An evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care*; DOI: 10.1186/cc5952
- 50** Pierot L, Spelle L, Vitry F. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.512756
- 51** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
- 52** Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H-J. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
- 53** Yamada NK, Cross DT, Pilgram TK, Moran CJ, Derdeyn CP, Dacey RG. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A0641
- 54** Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: Standing the test of time. *The Lancet Neurology*; DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70120-6
- 55** Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6 (1): 1–9
- 56** Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*; DOI: 10.3171/jns.1968.28.1.0014
- 57** Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger H-J, Hänggi D, Macdonald RL. Cerebral aneurysms: Formation, progression, and developmental chronology. *Transl Stroke Res*; DOI: 10.1007/s12975-013-0294-x

- 58 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*; DOI: 10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9
- 59 Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: Implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*; DOI: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6
- 60 Berlitz P. *Klinische Neurologie*. 3 Aufl. Dordrecht: Springer; 2012. Seiten 1071 - 1073
- 61 van Amerongen MJ, Boogaarts HD, Vries J de, Verbeek ALM, Meijer FJA, Prokop M, Bartels RHMA. MRA versus DSA for follow-up of coiled intracranial aneurysms: A meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A3700
- 62 Zuckerman SL, Bhatia R, Tsujiara C, Baker CB, Szafran A, Cushing D, Aiken J, Tracy M, Mocco J, Ecker RD. Prospective series of two hours supine rest after 4hr sheath-based diagnostic cerebral angiography: Outcomes, productivity and cost. *Interv Neuroradiol*; DOI: 10.1177/INR-2014-10102
- 63 van Asch CJJ, Velthuis BK, Rinkel GJE, Algra A, Kort GAP de, Witkamp TD, Ridder JCM de, van Nieuwenhuizen KM, Leeuw F-E de, Schonewille WJ, Kort PLM de, Dippel DW, Raaymakers TWM, Hofmeijer J, Wermer MJH, Kerkhoff H, Jellema K, Bronner IM, Remmers MJM, Bienfait HP, Witjes RJGM, Greving JP, Klijn CJM. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: Prospective, multicentre cohort study. *BMJ*; DOI: 10.1136/bmj.h5762
- 64 Weyerbrock A, Woznica M, Rosahl SK, Berlitz A. Aneurysmal and non-aneurysmal SAH--is initial computed tomography predictive? *Rofo*; DOI: 10.1055/s-0028-1109355
- 65 Leffers AM, Wagner A. Neurologic complications of cerebral angiography. A retrospective study of complication rate and patient risk factors. *Acta Radiol*; DOI: 10.1080/028418500127345299
- 66 Hagen F, Maurer CJ, Berlitz A. Endovascular Treatment of Unruptured MCA Bifurcation Aneurysms Regardless of Aneurysm Morphology: Short- and Long-Term Follow-Up. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A5977
- 67 Sailer AMH, Wagemans BAJM, Nelemans PJ, Graaf R de, van Zwam WH. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: Systematic review and meta-analysis. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003133
- 68 Rustemi O, Alaraj A, Shakur SF, Orning JL, Du X, Aletich VA, Amin-Hanjani S, Charbel FT. Detection of unruptured intracranial aneurysms on noninvasive imaging. Is there still a role for digital subtraction angiography? *Surg Neurol Int*; DOI: 10.4103/2152-7806.170029
- 69 Im S-H, Han MH, Kwon O-K, 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*; DOI: 10.3174/ajnr.A1290
- 70 Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RSC, Sneade M, Yarnold JA, Rischmiller J, Byrne JV. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.466987
- 71 Gramsch C, Zülöw S, Nensa F, Maderwald S, Görlicke S, Ringelstein A, Müller O, Sure U, Wanke I, Schlamann M. Can we now dispense with DSA in the evaluation of aneurysm occlusion even in the most crucial first follow-up after endovascular treatment? *Clin Neurol Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.08.005

- 72** Behme D, Berlis A, Weber W. Woven EndoBridge Intrasaccular Flow Disrupter for the Treatment of Ruptured and Unruptured Wide-Neck Cerebral Aneurysms: Report of 55 Cases. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A4323
- 73** Jeong Y-G, Kim EH, Hwang SM, Lee GY, Kim JW, Choi YJ, Kwak J-H, Suh DC. Outpatient (Same-day care) Neuroangiography and Neurointervention. *Neurointervention*; DOI: 10.5469/neuroint.2012.7.1.17
- 74** Oostenbrink JB, Buijs-Van der Woude T, van Agthoven M, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Unit costs of inpatient hospital days. *Pharmacoeconomics*; DOI: 10.2165/00019053-200321040-00004
- 75** Eisen SH, Hindman BJ, Bayman EO, Dexter F, Hasan DM. Elective endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: A management case series of patient outcomes after institutional change to admit patients principally to postanesthesia care unit rather than to intensive care. *Anesth Analg*; DOI: 10.1213/ANE.0000000000000699
- 76** Burrows AM, Rabinstein AA, Cloft HJ, Kallmes DF, Lanzino G. Are routine intensive care admissions needed after endovascular treatment of unruptured aneurysms? *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A3566
- 77** Shamim F, Asghar A, Karam K. Frequency of Intensive Care Unit admission after elective interventional neuroradiological procedures under general anesthesia in a tertiary care hospital. *Saudi J Anaesth*; DOI: 10.4103/1658-354X.146267
- 78** Arias EJ, Patel B, Cross DT, Moran CJ, Dacey RG, Zipfel GJ, Derdeyn CP. Timing and nature of in-house postoperative events following uncomplicated elective endovascular aneurysm treatment. *J Neurosurg*; DOI: 10.3171/2014.7.JNS132676
- 79** Hoh BL, Chi Y-Y, Dermott MA, Lipori PJ, Lewis SB. The effect of coiling versus clipping of ruptured and unruptured cerebral aneurysms on length of stay, hospital cost, hospital reimbursement, and surgeon reimbursement at the university of Florida. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/01.NEU.0000340784.75352.A4
- 80** Stetler WR, Griauzde J, Saadeh Y, Wilson TJ, Al-Holou WN, Chaudhary N, Thompson BG, Pandey AS, Gemmete JJ. Is intensive care monitoring necessary after coil embolization of unruptured intracranial aneurysms? *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012511
- 81** Gandhoke GS, Pandya YK, Jadhav AP, Jovin T, Friedlander RM, Smith KJ, Jankowitz BT. Cost of coils for intracranial aneurysms: Clinical decision analysis for implementation of a capitation model. *J Neurosurg*; DOI: 10.3171/2017.3.JNS163149
- 82** Frontera JA, Moatti J, los Reyes KM de, McCullough S, Moyle H, Bederson JB, Patel A. Safety and cost of stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms compared with coiling or clipping. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2012-010544
- 83** Lubicz B, Mine B, Collignon L, Brisbois D, Duckwiler G, Strother C. WEB device for endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A3387
- 84** 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*; DOI: 10.1148/radiology.212.2.r99jl47348
- 85** Henkes H, Fischer S, Liebig T, Weber W, Reinartz J, Miloslavski E, Kühne D. Repeated endovascular coil occlusion in 350 of 2759 intracranial aneurysms: Safety and effectiveness aspects. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/01.NEU.0000194831.54183.3F

- 86** Kabbasch C, Mpotsaris A, Reiner M, Liebig T. WEB as part of a multimodality treatment in complex, large, and partially thrombosed intracranial aneurysms: A single-center observational study of technical success, safety, and recurrence. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-012126
- 87** Anil G, Goddard AJP, Ross SM, Deniz K, Patankar T. WEB in Partially Thrombosed Intracranial Aneurysms: A Word of Caution. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A4604
- 88** Cognard C, Januel AC. Remnants and recurrences after the use of the WEB intrasaccular device in large-neck bifurcation aneurysms. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/NEU.0000000000000669
- 89** Pierot L, Moret J, Barreau X, Szikora I, Herbreteau D, Turjman F, Holtmannspötter M, Januel A-C, Costalat V, Fiehler J, Klisch J, Gauvrit J-Y, Weber W, Desal H, Velasco S, Liebig T, Stockx L, Berkefeld J, Molyneux A, Byrne J, Spelle L. Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB in the cumulative population of three prospective, multicenter series. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013448
- 90** Darflinger R, Thompson LA, Zhang Z, Chao K. Recurrence, retreatment, and rebleed rates of coiled aneurysms with respect to the Raymond-Roy scale: A meta-analysis. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-011668
- 91** Singh V, Gress DR, Higashida RT, Dowd CF, van Halbach V, Johnston SC. The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23 (5): 768–771
- 92** Ries T, Siemonsen S, Thomalla G, Grzyska U, Zeumer H, Fiehler J. Long-term follow-up of cerebral aneurysms after endovascular therapy prediction and outcome of retreatment. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A0649
- 93** Gast AN de, Soepboer A, Sluzewski M, van Rooij WJ, Beute GN. How long does it take to coil an intracranial aneurysm? *Neuroradiology*; DOI: 10.1007/s00234-007-0301-6
- 94** Vanzin JR, Abud DG, Rezende MTS, Moret J. Number of coils necessary to treat cerebral aneurysms according to each size group: A study based on a series of 952 embolized aneurysms. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*; DOI: 10.1590/S0004-282X2012000700009
- 95** Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, Crandall BM, Scholz JM, Fease JL, Tubman DE. Variability in initial response to standard clopidogrel therapy, delayed conversion to clopidogrel hyper-response, and associated thromboembolic and hemorrhagic complications in patients undergoing endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2013-010976
- 96** Kim B, Kim K, Jeon P, Kim S, Kim H, Byun H, Cha J, Hong S, Jo K. Thromboembolic complications in patients with clopidogrel resistance after coil embolization for unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A3955
- 97** Moore JM, Adeeb N, Shallwani H, Gupta R, Patel AS, Griessenauer CJ, Youn R, Siddiqui A, Ogilvy CS, Thomas AJ. A Multicenter Cohort Comparison Study of the Safety, Efficacy, and Cost of Ticagrelor Compared to Clopidogrel in Aneurysm Flow Diverter Procedures. *Neurosurgery*; DOI: 10.1093/neuros/nyx079
- 98** Ries T, Buhk J-H, Kucinski T, Goebell E, Grzyska U, Zeumer H, Fiehler J. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. *Stroke*; DOI: 10.1161/01.STR.0000226933.44962.a6
- 99** Tarlov N, Norbash AM, Nguyen TN. The safety of anticoagulation in patients with intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*; DOI: 10.1136/neurintsurg-2012-010359

- 100** Narata AP, Amelot A, Bibi R, Herbreteau D, Angoulvant D, Gruel Y, Janot K. Dual Antiplatelet Therapy Combining Aspirin and Ticagrelor for Intracranial Stenting Procedures: A Retrospective Single Center Study of 154 Consecutive Patients With Unruptured Aneurysms. *Neurosurgery*; DOI: 10.1093/neuros/nyy002
- 101** Link TW, Boddu SR, Hammad HT, Knopman J, Lin N, Gobin P, Patsalides A. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms: A single center experience with a focus on thromboembolic complications. *Interv Neuroradiol*; DOI: 10.1177/1591019917738961
- 102** Janssen H, Berlis A, Lutz J, Thon N, Brückmann H. State of Practice: Endovascular Treatment of Acute Aneurysmal SAH in Germany. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A5260
- 103** van Dijk JMC, Groen RJM, Ter Laan M, Jeltama JR, Mooij JJA, Metzemaekers JDM. Surgical clipping as the preferred treatment for aneurysms of the middle cerebral artery. *Acta Neurochir (Wien)*; DOI: 10.1007/s00701-011-1139-6
- 104** Alreshidi M, Cote DJ, Dasenbrock HH, Acosta M, Can A, Doucette J, Simjian T, Hulou MM, Wheeler LA, Huang K, Zaidi HA, Du R, Aziz-Sultan MA, Mekary RA, Smith TR. Coiling Versus Microsurgical Clipping in the Treatment of Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Meta-Analysis. *Neurosurgery*; DOI: 10.1093/neuros/nyx623
- 105** Taschner CA, Chapot R, Costalat V, Machi P, Courthéoux P, Barreau X, Berge J, Pierot L, Kadziolka K, Jean B, Blanc R, Biondi A, Brunel H, Gallas S, Berlis A, Herbreteau D, Berkefeld J, Urbach H, Elsheikh S, Fiehler J, Desal H, Graf E, Bonafé A. Second-Generation Hydrogel Coils for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018707
- 106** Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: The Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.495747
- 107** Choudhari KA, Ramachandran MS, McCarron MO, Kaliaperumal C. Aneurysms unsuitable for endovascular intervention: Surgical outcome and management challenges over a 5-year period following International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT). *Clin Neurol Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.clineuro.2007.09.022
- 108** Ryu C-W, Park S, Shin HS, Koh JS. Complications in Stent-Assisted Endovascular Therapy of Ruptured Intracranial Aneurysms and Relevance to Antiplatelet Administration: A Systematic Review. *AJNR Am J Neuroradiol*; DOI: 10.3174/ajnr.A4365
- 109** Yang P, Zhao K, Zhou Y, Zhao R, Zhang L, Zhao W, Hong B, Xu Y, Huang Q, Krings T, Liu J. Stent-assisted Coil Placement for the Treatment of 211 Acutely Ruptured Wide-necked Intracranial Aneurysms: A Single-Center 11-Year Experience. *Radiology*; DOI: 10.1148/radiol.2015140974
- 110** Monsivais D, Morales M, Day A, Kim D, Hoh B, Blackburn S. Cost Analysis of Endovascular Coiling and Surgical Clipping for the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.wneu.2018.12.028
- 111** Twitchell S, Abou-Al-Shaar H, Reese J, Karsy M, Eli IM, Guan J, Taussky P, Couldwell WT. Analysis of cerebrovascular aneurysm treatment cost: Retrospective cohort comparison of clipping, coiling, and flow diversion. *Neurosurg Focus*; DOI: 10.3171/2018.1.FOCUS17775
- 112** Zhang X, Tang H, Huang Q, Hong B, Xu Y, Liu J. Total Hospital Costs and Length of Stay of Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for Unruptured Intracranial Aneurysms: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.028

- 113** Horcajadas A, Ortiz I, Jorques AM, Katati MJ. Clinical results and costs of endovascular treatment in comparison with surgery in non ruptured aneurysms. *Neurocirugía (English Edition)*; DOI: 10.1016/j.neucie.2018.09.002
- 114** Wostrack M, Friedrich B, Hammer K, Harmening K, Stankewitz A, Ringel F, Shiban E, Boeckh-Behrens T, Prothmann S, Zimmer C, Meyer B, Förchler A, Ryang Y-M. Hippocampal damage and affective disorders after treatment of cerebral aneurysms. *J Neurol*; DOI: 10.1007/s00415-014-7464-y
- 115** Zhang X, Zhou Y, Duan G, Tang H, Zuo Q, Yang P, Xu Y, Hong B, Huang Q, Liu J. Endovascular treatment of ruptured middle cerebral artery aneurysms: A single armed meta-analysis and systematic review. *World Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.066
- 116** Güresir E, Schuss P, Berkefeld J, Vatter H, Seifert V. Treatment results for complex middle cerebral artery aneurysms. A prospective single-center series. *Acta Neurochir (Wien)*; DOI: 10.1007/s00701-011-1008-3
- 117** Zhang L, Wang H, Pan Y, Mao L. Effect Analysis of Microsurgical Clipping and Endovascular Embolization for the Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysms. *World Neurosurg*; DOI: 10.1016/j.wneu.2019.02.004
- 118** Schwartz C, Aster H-C, Al-Schameri R, Müller-Thies-Broussalis E, Griessenauer CJ, Killer-Oberpfalzer M. Microsurgical clipping and endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms in an interdisciplinary treatment concept: Comparison of long-term results. *Interv Neuroradiol*; DOI: 10.1177/1591019918792231
- 119** Brinjikji W, Lanzino G, Cloft HJ, Rabinstein A, Kallmes DF. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms: A systematic review and single-center series. *Neurosurgery*; DOI: 10.1227/NEU.0b013e318201d7f4
- 120** McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: Propensity score analysis of clipping versus coiling. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000196
- 121** Choi JH, Park JE, Kim MJ, Kim BS, Shin YS. Aneurysmal Neck Clipping as the Primary Treatment Option for Both Ruptured and Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc*; DOI: 10.3340/jkns.2016.59.3.269

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Martin Skalej für die Möglichkeit der Verteidigung an der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Magdeburg bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Ansgar Berlis für seine Begleitung und Unterstützung bis zum Abschluss der Arbeit. Durch ihn habe ich die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten entdeckt.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Christoph Maurer für die zahlreichen Ratschläge, Anmerkungen und die Unterstützung während der Datenauswertung und Abfassung, insbesondere in Bezug auf die Publikationen.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Freundin für die unermüdliche Stärkung, Motivierung und Geduld danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Endovaskuläres Management von Bifurkationsaneurysmen der Arteria cerebri media“

in der Klinik für Neuroradiologie

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Martin Skalej

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Tübingen, den 01.04.2020

## Darstellung des Bildungsweges

### Persönliche Angaben:

Florian Hagen, geb. 11.02.1994 in Caen (Frankreich)

### Schulbildung:

2000 – 2004

Sankt Ägidius Grundschule Neusäß

2004 – 2012

Justus von Liebig Gymnasium Neusäß

### Studium:

2012 – 2013

Première année commune aux études de santé (PACES) Caen

2013 – 2013

Humanmedizin Georg-August Universität Göttingen

2013 – 2019

Humanmedizin Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

2015

Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2018

Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2019

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2020

Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Radiologie

Tübingen, den 01.04.2020

## Liste der Veröffentlichungen

- 2020 Hagen F., Berlis A., Skalej M., Maurer C., “Endovascular treatment of unselected ruptured middle cerebral artery bifurcation aneurysms. A retrospective observational study of short- and long-term follow up” Clinical Neuroradiology: under review.
- 2018 Hagen F., Maurer C., Berlis A.; “Endovascular treatment of unruptured middle cerebral artery bifurcation aneurysms regardless of aneurysm morphology: short- and long- term follow-up”; AJNR; DOI: 10.3174/ajnr.A5977
- 2018 Hagen F., Maurer C., Berlis A.; “Is there an increased haemorrhagical risk for preprocedural double antiaggregation in the treatment of unruptured MCA bifurcation aneurysms”, Clinical Neuroradiology, 53. Jahrestagung der DGNR, abstract nr. 335