

Aus der Abteilung für Neuroradiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. L. Solymosi

Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen:
Therapie und Verlaufsuntersuchungen
- eine Single-Center-Studie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Viola Juliane Steffens

aus Stuttgart
Würzburg, Juni 2011

Referent: Prof. Dr. L. Solymosi
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. G. H. Vince
Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.09.2012

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. EINFÜHRUNG	2
1.1. KLINIK DER SAB (SUBARACHNOIDALBLUTUNG):	2
1.2. DIAGNOSTIK DER SAB	7
1.3. THERAPIEMÖGLICHKEITEN	7
1.3.1. <i>Die operative Methode: das Clipping</i>	8
1.3.2. <i>Die endovaskuläre Therapie: das Coiling</i>	8
1.4. KOMPLIKATION UND FOLGEN DER SAB:.....	11
2. METHODIK	12
2.1. STUDIENPROTOKOLL:.....	12
2.1.1. <i>Retrospektive Studie:</i>	12
2.1.2. <i>Prospektive Studie:</i>	13
2.1.3 <i>Datenerfassung und Datenbankstruktur:</i>	16
2.2. PATIENTENGUT:.....	17
2.3 STATISTIK	20
3. ERGEBNISSE	22
3.1. RETROSPEKTIVE STUDIE:	22
3.1.1. <i>Kreuztabellen</i>	22
3.1.2. <i>Logistische Regression:</i>	26
3.2. PROSPEKTIVE STUDIE:.....	30
3.2.1. <i>Tabellen</i>	30
3.2.2. <i>Logistische Regression:</i>	37
3.2.3. <i>Chiquadrattest</i>	38
4. DISKUSSION	39
5. ZUSAMMENFASSUNG	44
6. LITERATUR	46

1. Einführung

In Deutschland haben bis zu 5-6 % der Bevölkerung ein Aneurysma (1), bei ungefähr einem Drittel der Betroffenen liegen mehrere gleichzeitig vor (2, 3). Aneurysmen entstehen wahrscheinlich aufgrund der schwach ausgebildeten Tunica media und Membrana elastica interna der intrakraniellen Gefäße. Durch diese anatomische Gegebenheit sind die Gefäßwände im Circulus arteriosus Willisii anfälliger für die hohen hämodynamischen Belastungen, die bevorzugt an Teilungsstellen liegen. Die Rolle der arteriellen Hypertonie für die Entstehung intrakranieller Aneurysmen ist noch nicht geklärt. Es gibt Daten, die von einer Prävalenz der Hypertonie von 25 % der Bevölkerung ausgehen (4), diese Zahl wiederum ist 5-mal so hoch wie die der zerebralen Aneurysmen. Diese Daten korrelieren nicht mit der Hypothese, dass Aneurysmen ausschließlich aufgrund hämodynamischer Prozesse entstehen. Dem widerspricht auch eine Studie mit 450 Patienten mit einer Stenose der extrakraniellen ACl, bei denen trotz der speziellen Druckverhältnisse die Inzidenz und Prävalenz von zerebralen Aneurysmen auf der kontralateralen Seite nicht höher ist (5), so dass nach diesen Untersuchungen die Hypertonie in der Pathogenese nicht erheblich bedeutend zu sein scheint. Die Risiken der Aneurysmen bestehen in der Ruptur, in einem raumfordernden Effekt oder in Hirnnervenlähmungen, die durch Druck auf Hirnnerven oder durch Pulsationen verursacht werden. Die meisten rupturieren zwischen dem 40.-60. Lebensjahr (6, 7), Frauen sind dabei deutlich häufiger betroffen.

1.1. Klinik der Subarachnoidalblutung (SAB):

Die SAB wird in über 80 % der Fälle durch die Ruptur intrakranieller Aneurysmen verursacht (8, 9). Die Symptomatik kennzeichnet sich durch ein noch nie dagewesenes, heftigstes Kopfschmerzereignis, das von nachfolgender Nuchalgie und unterschiedlicher Schwere von Aufmerksamkeit- und

Wachheitsdefiziten begleitet ist, in einem Teil der Fälle in Kombination mit fokalneurologischen Defiziten unterschiedlicher Ausprägung.

Klinische Gradeinteilung der Subarachnoidalblutung nach Hunt & Hess (1968):

- Grad I asymptomatisch/leichte Kopfschmerzen, geringer Meningismus
- Grad II schwere Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Defizite außer eventuell Hirnnervenparesen
- Grad III Somnolenz, hirnorganisches Psychosyndrom mit u.a. Verwirrtheit, zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit, leichtem neurologischem Defizit
- Grad IV Stupor oder Sopor, Hemiparese/Hemiplegie, vegetative Dysregulation
- Grad V Koma, keine Reaktion auf Schmerzreize

Die SAB hat häufig einen schweren bis tödlichen Verlauf und bildet 25 % der zerebrovaskulären Todesursachen. Man schätzt, dass 50 % der Patienten an den unmittelbaren Akutfolgen der Blutung versterben, 50 % der Verbliebenen werden an langfristigen Folgeerscheinungen leiden, wie zum Beispiel fokalneurologischen Defiziten (1, 8).

Allerdings können Aneurysmen auch ohne Ruptur Symptome in unterschiedlicher Ausprägung hervorrufen. Häufig äußern sich diese in Form von Hirnnervenparesen. Dabei ist es meist die Aneurysmagröße bzw. die Pulsation des Gefäßsackes, die auf den Nerven einen Druck ausübt, der auslösende Faktor. Die einseitige Okulomotoriusparese kann Folge eines solchen Aneurysmas der Karotishinterwand an der Abgangsstelle der Arteria communicans posterior sein. Aber auch durch Aneurysmen der A. basilaris-Spitze oder zwischen den Abgängen der A. cerebelli superior und der A. cerebri posterior kann eine solche Symptomatik entstehen. Symptomatische nichtrupturierte Aneurysmen haben ein höheres Rupturrisiko als klinisch

stumme. In einer Metaanalyse von insgesamt 3907 Patienten wurde festgestellt, dass das relative Rupturrisiko bei klinisch stummen Aneurysmen 8,3 betrug (95 % Konfidenzintervall 4,0 bis 17) (10). In der bisher umfangreichsten internationalen Studie über nichtrupturierte Aneurysmen „International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) fand sich, dass die Rupturrate bei klinisch stummen Aneurysmen 0,8 % pro Jahr betrug und damit deutlich niedriger lag als die Rate bei symptomatischen. Diese Studie zeigt, dass das Rupturrisiko für Patienten ohne SAB bei multipel vorhandenen Aneurysmen mit einer Größe <10 mm weniger als 0,05 %/Jahr betrug. In dieser ISUIA 1 Studie bestand die Grenze zwischen rupturgefährdeten und weniger gefährlichen Aneurysmen bei einer Größe von 10 mm.

Bei einer Größe von 10-24 mm stieg das Risiko auf 1 %/Jahr und bei den sogenannten Riesenaneurysmen (>25 mm) kam man auf ein Risiko von 6 %/Jahr (13). Einschränkend muss man dabei erwähnen, dass in dieser Studie 16 % der Patienten an intrakavernösen Aneurysmen litten. Wenn man die Patienten mit intrakavernösen Aneurysmen ausschließt, so ändert sich das Rupturrisiko bei einer Größe <10 mm um 0,1 %. Patienten mit einem inzidentellen Aneurysma, die bereits eine SAB aus einem anderen rupturierten Aneurysma gehabt haben, wiesen insgesamt ein höheres Rupturrisiko von 0,5-2,4 %/Jahr aus diesem inzidentellen Aneurysma auf (11, 12).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Größe und Rupturrisiko konnte in der ISUIA 1 Studie sowie einer japanischen Studie, publiziert im British Journal of Neurosurgery (13, 14), nachgewiesen werden.

Nach den Daten der ISUIA 2-Studie liegt ein signifikant höheres Risiko bei einer Größe von mindestens 7 mm vor. Nach einer Studie von Bederson et al. (17) geht man inzwischen bei 50-80 % der Patienten mit einer SAB von einer kritischen Aneurysmagröße zwischen 7-10 mm aus. Dazu kommt, dass auch in der Aneurysmalokalisation ein wichtiger Prädiktor der Ruptur gesehen wird (13). Zwar treten insgesamt Aneurysmen der Arteria communicans anterior gehäuft auf, diese bilden aber nicht das Kollektiv des höchsten Rupturrisikos. Ein deutlich erhöhtes relatives Risiko bildet die Gruppe der Aneurysmen, die an der Spitze der A. basilaris (13,8) liegen, dicht gefolgt von denen der

vertebrobasilären Lokalisation (13,6), die allerdings nur ein Fünftel aller zerebralen Aneurysmen ausmachen (15) sowie die Gruppe derer um die Arteria communicans posterior (8,0). Durch eine vorausgegangene SAB eines zusätzlichen Aneurysmas ändert sich das relative Risiko der Basilarisspitzenaneurysmen auf 5,1. Dabei konnte aber noch nicht ausreichend geklärt werden, warum bestimmte Lokalisationen mit einem erhöhten Risiko der SAB einhergehen.

Fest steht, dass multilobuläre Aneurysmen ein deutlich höheres Risiko aufweisen, als unilobulär konfigurierte Aneurysmen (16, 17). Nichtrupturierte Aneurysmen haben öfter eine glatte unilobuläre Form (9-16 % multilobulär), wohingegen rupturierte häufiger unregelmäßig und multilobulär sind (40-57 % multilobulär).

Die Größenzunahme nichtrupturierter Aneurysmen ist bisher noch nicht vorhersagbar. Wenn sie in Verlaufskontrollen festgestellt wird, stellt sie allerdings ein erhöhtes Risiko einer Ruptur dar.

Eine familiäre Aneurysmaerkrankung ist dadurch definiert, dass bei mindestens zwei Verwandten ersten Grades ein nachgewiesenes intrakranielles Aneurysma vorliegt. In Studien aus Finnland konnte man eine familiäre Inzidenz von ungefähr 10 % feststellen, bei Patienten mit SAB steigt sie auf 6-10 % und bei Verwandten ersten Grades besteht ein relatives Risiko, das 1,8 mal höher ist als bei Familien ohne diese Erkrankung (18, 19). Zu dieser Fragestellung gab es in den letzten Jahren 2 interessante Studien. Wang et al. (19) stellten fest, dass die Wahrscheinlichkeit von 4,2 % ein intrakranielles Aneurysma zu entwickeln für weitere Angehörige besteht, wenn nur ein einziger Verwandter ersten Grades erkrankt ist. Auch Raaymakers (20) kam in einer prospektiven Studie zu einem ähnlichen Ergebnis von 4 %. Ein signifikanter Unterschied der familiären zu den sporadischen Aneurysmen besteht darin, dass sich bei familiärer Disposition deutlich früher eine SAB manifestiert (21).

Seit einigen Jahren werden deshalb in einigen Zentren Screening Untersuchungen für prädisponierte Familien durchgeführt. Ob dieses Screening sinnvoll ist, wurde noch nicht ausreichend geklärt (22). In Europa bestehen

dafür noch keine einheitlichen Richtlinien. Man geht aber in erster Linie davon aus, dass ein solches Screening nicht sinnvoll ist (60).

Einen klaren Zusammenhang gibt es zwischen einer aneurysmatischen SAB und bestimmten genetischen Syndromen. So gibt es gesicherte Daten von Wiebers et al. (1992) und Huston et al. (1996), dass 25 % der an einer autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung leidenden Patienten auch ein Aneurysma aufweisen (23, 24). Bei der Neurofibromatose Typ 1 und 2, dem Ehlers-Danlos-Syndrom und der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel besteht ebenfalls eine höhere Inzidenz, wohingegen es für das Marfan-Syndrom nach einer Studie von Conway et al. (1999) keinen Zusammenhang gibt (25). Patienten mit allgemeinen Risikofaktoren, wie Rauchen, Alkoholkonsum von mehr als 150 g/Woche und Hypertension haben ebenfalls eine erhöhte Inzidenz für eine aneurysmatische SAB. Raucher zeigten in einer Studie von Kleinpeter u. Lehr 1986 ein 2,2 fach erhöhtes Risiko.

Faktoren, die die Rupturwahrscheinlichkeit erhöhen:

- Hypertonie
- Rauchen
- Positive Familienanamnese mit mindestens einem erkrankten Verwandten
- Weibliches Geschlecht
- Ruptur eines anderen Aneurysmas
- Multilobuläre Aneurysmakonfiguration
- Aneurysmagröße ≥ 7 mm
- Vertebrobasiläre Aneurysmen
- Aneurysmen der A. comm. post.

1.2. Diagnostik der SAB

Die Computertomographie (CT) ist die geeignete Methode zur Diagnostik der akuten SAB. Die Lokalisation und Menge der Blutung, die man im CT feststellt, wird anhand der Fisher-Skala eingeteilt.

Fisher Skala:

- Grad 1 kein Blut sichtbar
- Grad 2 diffuse oder vertikale Blutansammlung < 1 mm Dicke
- Grad 3 lokalisierter Clot und/oder vertikale Blutansammlung >1 mm
- Grad 4 intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutansammlung mit
diffuser/keiner SAB

Wenn beim klinischen Verdacht die SAB im CT nicht eindeutig nachgewiesen werden kann, wird eine Lumbalpunktion vorgenommen. Bei Nachweis einer SAB wird im Anschluss daran zur Lokalisation der Blutungsquelle eine intraarterielle Angiographie durchgeführt. Im Falle eines positiven Nachweises wird operativ oder interventionell früh behandelt.

1.3. Therapiemöglichkeiten

Für einen Aneurysmaverschluss stehen zwei Methoden zu Auswahl: das operative Clipping und die endovaskuläre Therapie, am häufigsten das sogenannte Coiling.

1.3.1. Die operative Methode: das Clipping

Die klassische Methode ist die Aneurysmaoperation, bei der ein Clip um den Hals des Aneurysmas gesetzt wird, um das Aneurysma zu verschließen. Morbidität und Mortalität der Operation sind abhängig von der Lokalisation des Aneurysmas und betragen 2,6 % und bzw. 10,9 % laut einer Studie von Raaymakers et al. aus dem Jahre 1998 (26). Bei diesem Verfahren werden die besten Ergebnisse bei kleinen Aneurysmen im vorderen Kreislauf verzeichnet, die schlechtesten hingegen im hinteren Kreislauf.

1.3.2. Die endovaskuläre Therapie: das Coiling

Seit den neunziger Jahren ist in vielen klinischen Zentren das endovaskuläre Verfahren etabliert. Dabei wird der Verschluss des Aneurysmas durch das Platzieren von Platinspiralen mittels eines Mikrokatheters erreicht. Die prozedurale Morbidität und Mortalität ist bei diesem Verfahren mit 1 % bzw. 3,7 % deutlich geringer als bei der operativen Methode (27) und auch die neuropsychologischen Defizite nach der Behandlung sind seltener (28, 29). Der Nachteil besteht in der mit 8-20 % angegebene Rekanalisierungsrate (30, 31, 32). Ein deutlich erhöhtes Rekanalisierungsrisiko haben die großen bzw. riesenhaften Aneurysmen mit breitem Hals. Sie können eine erneute Intervention erfordern.

Ein häufiger Grund der Rekanalisation ist ein Kompaktieren der Coils oder ein erneutes Aneurysmawachstum bei initial suboptimal bzw. inkomplett verschlossenem Aneurysma.

Bei in vitro-Studien wurde gezeigt, dass maximal ca. 40 % des Aneurysmalumens durch einfache, nicht beschichtete Platinspiralen verlegt werden können (33). Allerdings hat sich die Rekanalisierungsrate seit der Einführung der endovaskulären Methode durch die Weiterentwicklung des

Embolisationsmaterials ständig vermindert, was am ehesten durch eine höhere initiale Okklusionsrate bedingt sein könnte.

Die Rezidivblutungsrate scheint aber bei den endovaskulär behandelten Aneurysmen nicht signifikant erhöht zu sein. Dabei ist es entscheidend, dass die Effektivität der Behandlung durch Angiographien (DSA) kontrolliert wird. Dass bei neuen Geräten mit guter Bildqualität eine MR-Angiographie ausreicht, wurde bereits gezeigt (34, 35, 61).

In einer randomisierten Studie an über 2000 Patienten konnte die Überlegenheit des Coiling über das operative Verfahren gezeigt werden. Bei ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) wurden beide Therapiemöglichkeiten bei 2143 Patienten mit akuter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung verglichen. Dabei zeigten die Patienten mit einem gecoilten Aneurysma nach einem Jahr ein besseres klinisches Outcome und eine geringere Mortalität. Im Vergleich zur chirurgischen Therapie zeigte das Coiling eine absolute Risikoreduktion von 6,9 %. Das klinische Outcome nach der endovaskulären Behandlung war signifikant besser, so dass die Studie zirka nach 2/3 der vorgesehenen Studienzeit aus ethischem Grund abgebrochen werden musste (36).

Hingegen ist das optimale Management von Patienten mit nichtrupturierten Aneurysmen nicht geklärt und wird kontrovers diskutiert. So empfiehlt die ISUIA 1 Studie im New England Journal of Medicine publiziert nur die inzidentellen Aneurysmen mit einer Größe von über 10 mm zu therapieren (13). Eine nachfolgende Studie von den selben Autoren in Lancet 2003 publiziert, empfiehlt bereits die Grenze von ≥ 7 mm zu berücksichtigen (62). Vor Publikation dieser Studie war man davon ausgegangen, dass das Rupturrisiko inzidenteller Aneurysmen in jedem Fall so groß wäre, dass eine Behandlung unbedingt empfohlen werden müsste. Durch die Veröffentlichung dieser Arbeit ist in den folgenden Jahren eine merkliche Unsicherheit auch über das optimale Behandlungsverfahren von nichtrupturierten Aneurysmen entstanden. Die Sektion „Vaskuläre Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie“ hat eine interdisziplinäre Arbeit veröffentlicht, die in Anlehnung

an die American Heart Association eine Zusammenfassung der vorhandenen Daten vorgenommen und folgende Leitlinie empfiehlt (37, 38):

- 1) kleine, nicht symptomatische intrakavernöse Aneurysmen müssen nicht behandelt werden. Sie bluten aufgrund ihrer Lage meist nicht nach subarachnoidal. Hingegen bei symptomatischen intrakavernösen Aneurysmen muss individuell entschieden werden,
- 2) Aneurysmen ≥ 7 mm sollten behandelt werden, Ausnahme besteht bei Aneurysmen der hinteren Zirkulation und der A. communicans posterior. Diese sollten auch bei einer kleineren Größe behandelt werden,
- 3) intradurale symptomatische, aber nichtrupturierte Aneurysmen sollten behandelt werden,
- 4) nichtrupturierte Aneurysmen bei Patienten mit SAB in der Anamnese aus einem anderen Aneurysma, sollten ebenfalls behandelt werden, wenn der Patient sich in einem klinisch stabilen Zustand befindet,
- 5) bei Änderung der Konfiguration oder Größe eines vorhandenen Aneurysmas sollte ebenfalls eine Therapie in Erwägung gezogen werden vor allem bei jüngeren Patienten. Dies gilt ebenfalls für Aneurysmen einer Größe von 5-10 mm, bei Nachweis eines Tochttersackes, einer multilobulären Konfiguration, bei hämodynamischen Veränderungen/Merkmalen und bei Patienten mit familiärer Disposition,
- 6) Aneurysmen von einer Größe >10 mm erfordern im besonderen Maße einer Behandlung unter Berücksichtigung des Alters, des klinischen Zustandes der Patienten und der relativen Risiken.

Inzwischen wird aufgrund der sehr geringen prozeduralen Morbidität und Mortalität der endovaskulären Behandlung das Coiling in vielen verschiedenen Zentren angeboten. Letztendlich muss jedoch die endgültige Entscheidung aus der Zusammenarbeit von interventionell tätigen Neuroradiologen und Neurochirurgen getroffen werden.

1.4. Komplikation und Folgen der SAB:

15-20 % der Patienten sterben bereits vor Erreichen einer Klinik, insgesamt liegt die Mortalität der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung innerhalb von 30 Tagen bei 46 % (39). Das liegt meistens an der Primärblutung oder einer frühen Rezidivblutung. In 20-40 % tritt als Komplikation eine intrazerebrale Blutung auf, bei 15-35 % eine intraventrikuläre und in 2-5 % eine subdurale Blutung (40). Mit einem Risiko von 15-20 % kann in den ersten 2 Wochen nach einer stattgefundenen SAB eine Rezidivblutung auftreten. In 2 % der Fälle kommt es innerhalb von einem Jahr zu einer erneuerten Blutung. Es können aber auch andere Komplikationen auftreten wie Hydrozephalus, symptomatische Vasospasmen, Sepsis, und Elektrolytstörungen. Ein malresorptiver Hydrozephalus kommt als Spätkomplikation bei 15 % der Patienten vor. In 40 % der klinisch relevanten Fälle, wird den Patienten eine externe Ventrikeldrainage in der Akutphase oder ein interne als Langzeittherapie gelegt (41). Von den Elektrolytstörungen kommt am häufigsten die Hyponaträmie vor, die wahrscheinlich durch eine inadäquate ADH-Ausschüttung und einen renalen Salzverlust verursacht wird. Sie wird durch hypertone NaCl-Lösungen und Volumengabe behandelt. Die Vasospasmen treten meist ab dem 3 oder 4 Tag nach der SAB auf und halten meist nicht länger als 10 Tage an. Ungefähr 70 % der Patienten mit einer Blutung sind davon betroffen und etwa 36 % davon entwickeln klinische Symptome oder einen Infarkt (42). Eine frühzeitige Diagnose mittels intraarterieller Angiographie ermöglicht eine rasche Behandlung und damit den Verlauf entscheidend zu verbessern. Diese ist aufgrund unterschiedlicher Risiken, wie Kontrastmittelallergie, klinisch manifestes Schlaganfallrisiko und klinisch stummes Infarktrisiko von 23 % nur gezielt einsetzbar (43). Als nicht-invasive Alternative wird die transkranielle Doppler-Sonographie verwendet. Eine Behandlung der Vasospasmen mittels der Triple-H-Therapie (44) wird zur Verbesserung des zerebralen Perfusionsdruckes, durch Hyperperfusion, Hypervolämie und Hämodilution angestrebt. Bei Patienten mit noch nicht

vollständig versorgten Aneurysmen ist diese Therapie nur begrenzt einsetzbar (45). In diesen Fällen können alternativ Calcium-Antagonisten verwendet werden. In schweren Verläufen mit drohender Infarzierung wird auch die Therapie mittels Ballondilatation, perkutane Angioplastie, intraarterielle Papaverin- oder Nimodipin-Infusion angesetzt (46). Die Kraniektomie kann für Druckentlastung bei raumfordernden Infarkten sorgen und so die sekundäre Blutversorgung in den Randbezirken des Infarktes verbessern (47).

2. Methodik

2.1. Studienprotokoll:

2.1.1. Retrospektive Studie:

Grundlage dieser retrospektiven Studie waren neuroradiologisches Bildmaterial, neurochirurgische und neurologische Akten von Patienten mit einem oder mehreren Aneurysmen, die endovaskulär behandelt wurden. Verwendet wurden: Arztbriefe, Embolisationsprotokolle, Befunde der bildgebenden Verfahren vorwiegend CT, Angiographien und Magnetresonanz-Angiographien.

Das neuroradiologische Bildmaterial wurde vorwiegend in Form von Originalausdrucken bewertet, seltener in digitaler Form. Die Auswertung der Angiogramme wurde von zwei Oberärzten der Neuroradiologie durchgeführt. Sie bewerteten die periinterventionellen Bilder nach Aneurysmalokalisation und -größe, Packungsdichte des Coilmaterials sowie dem Ausmaß der primären Okklusion. Des Weiteren wurden in das Protokoll aufgenommen, ob zusätzlich ein Stent oder ein Remodelling-Ballon verwendet wurden, sowie ob es zu periinterventionellen Komplikationen, wie zum Beispiel Coildislokationen oder Gefäßspasmen kam.

Die darauffolgenden Kontrollangiogramme sind ebenfalls nach oben stehenden Kriterien bewertet worden, hinzu kam bei diesen noch die Bewertung der Rekanalisation.

2.1.2. Prospektive Studie:

Grundlage der prospektiven Studie war ein Interventionsprotokoll, welches von jedem behandelnden Oberarzt nach der endovaskulären Therapie eigenständig ausgefüllt wurde (siehe nächste Seite: Interventionsprotokoll). Dieses beinhaltet den initialen klinischen Zustand des Patienten nach Glasgow Koma Skala und den Grad der SAB nach Hunt & Hess, die Schwere der Blutung nach dem Fisher Grade im CT, die Größe und Lokalisation der Aneurysmen, sowie das verwendete technische Material, die Antikoagulation und Festhaltung eventuell aufkommender technischer Probleme oder Gefäßverschlüsse. Zum Schluss wurde die Aneurysmaokklusion (1=komplett, 2=neck remnant, 3= residual aneurysm), die Rekanalisation und die Packungsdichte der mit Coils bepакten Aneurysmen bewertet (von 1 = locker gepackt; 2 = mittelmäßig gepackt; 3 = dicht gepackt). 24-48 Stunden postinterventionell wurde der klinische Zustand der Patienten nach neurologischen Defiziten (wie Halbseitensyndrome, Hirnnervenpareesen) sowie der Bildgebung (CT) bewertet. Außerdem wurde die Entwicklung eines Leistenhämatoms beachtet. Am Tage der Entlassung wurde erneut der neurologische Status des Patienten festgehalten.

Interventionsprotokoll:

Pat.Name:		geb.:	
	Gewicht : _____ kg		
Station:			
	Datum: _____ .		
Hunt&Hess	Grad I	<input type="checkbox"/>	
	Grad II	<input type="checkbox"/>	
	Grad III	<input type="checkbox"/>	
	Grad IV	<input type="checkbox"/>	
	Grad V	<input type="checkbox"/>	

Glasgow Coma Scale

Augen öffnen	spontan	<input type="checkbox"/>	(4)
	nach Aufforderung	<input type="checkbox"/>	(3)
	auf Schmerz	<input type="checkbox"/>	(2)
	kein Öffnen	<input type="checkbox"/>	(1)

Beste verbale Antwort	orientiert	<input type="checkbox"/>	(5)
	verwirrt	<input type="checkbox"/>	(4)
	unangemessen	<input type="checkbox"/>	(3)
	unverständlich	<input type="checkbox"/>	(2)
	keine Reaktion	<input type="checkbox"/>	(1)

Beste motorische Reaktion			
	befolgte Befehle	<input type="checkbox"/>	(6)
	lokalisierte Schmerzabwehr	<input type="checkbox"/>	(5)
	Wegziehen auf Schmerz	<input type="checkbox"/>	(4)
	Beugung auf Schmerz	<input type="checkbox"/>	(3)
	Streckung auf Schmerz	<input type="checkbox"/>	(2)
	keine Reaktion	<input type="checkbox"/>	(1)

Gesamt _____

Fisher Grade (CT)

Grad	Blut im CCT	
1	Keine subarachnoidale Blutansammlung	<input type="checkbox"/>
2	Diffuse oder vertikale Blutansammlung mit einer Schichtdicke < 1 mm	<input type="checkbox"/>
3	lokale und/oder vertikale Blutansammlung mit einer Schichtdicke > 1 mm	<input type="checkbox"/>
4	Intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutansammlung bei diffuser oder fehlender SAB	<input type="checkbox"/>

Aneurysma code
Femoraler Zugang

_____ einseitig
_____ beidseitig

An. Größe : _____

_____ F
_____ linksF
_____ rechtsF

Führungskatheter

Mikrokatheter

Mikrodraht

Ballon

Stent

Coils

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

Medikation (Antikoagulation)

Präexistent

Heparin

ASS

Plavix

Technische Probleme

Gefäßverschluss

Aneurysmaokklusion komplett
 neck remnant
 residual aneurysm

wenn nicht komplett, warum

Packungsdichte(1-3):____

Dauer (Punktion bis Schleuse ziehen):- Diagnostik: _____min
 - Intervention: _____min
 Durchleuchtungszeit: _____min

Extubiert ja
 nein
 wenn ja: neurolog. Defizit

2.1.3 Datenerfassung und Datenbankstruktur:

Zur Datenverwaltung wurde bei beiden Studien eine elektronische Datenbank (Microsoft Access) verwendet, wodurch eine automatische Berechnung und flexible Handhabung gewährleistet ist, sowie der spätere Gebrauch für weitere

Studien. Um die spätere Analyse - siehe Ergebnissteil - zu erleichtern, sind für die einzelnen Werte Felder vordefiniert. Diese Standardisierung war Voraussetzung für eine automatisierte Auswertung. Um keinen Informationsverlust zu verursachen sind auch freie Eingaben, in Form von ganzen Sätzen möglich gewesen:

Name	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	H&H	Fisher Grad	Aneur. Lokalis.	Aneur. Größe	Ballon

Stent	Antikoagulation	Heparin	Komplikation	Welche?	Packungsdichte	Okklusion

2.2. Patientengut:

Die retrospektive Studie umfasst insgesamt 198 Aneurysmen mit endovaskulär behandelten Aneurysmen im Zeitraum von April 1998 bis Dezember 2003. Davon fand initial bei 145 eine SAB statt, wobei diese anhand Hunt&Hess in unterschiedliche Schweregrade (siehe Einführung) eingeteilt wurde.

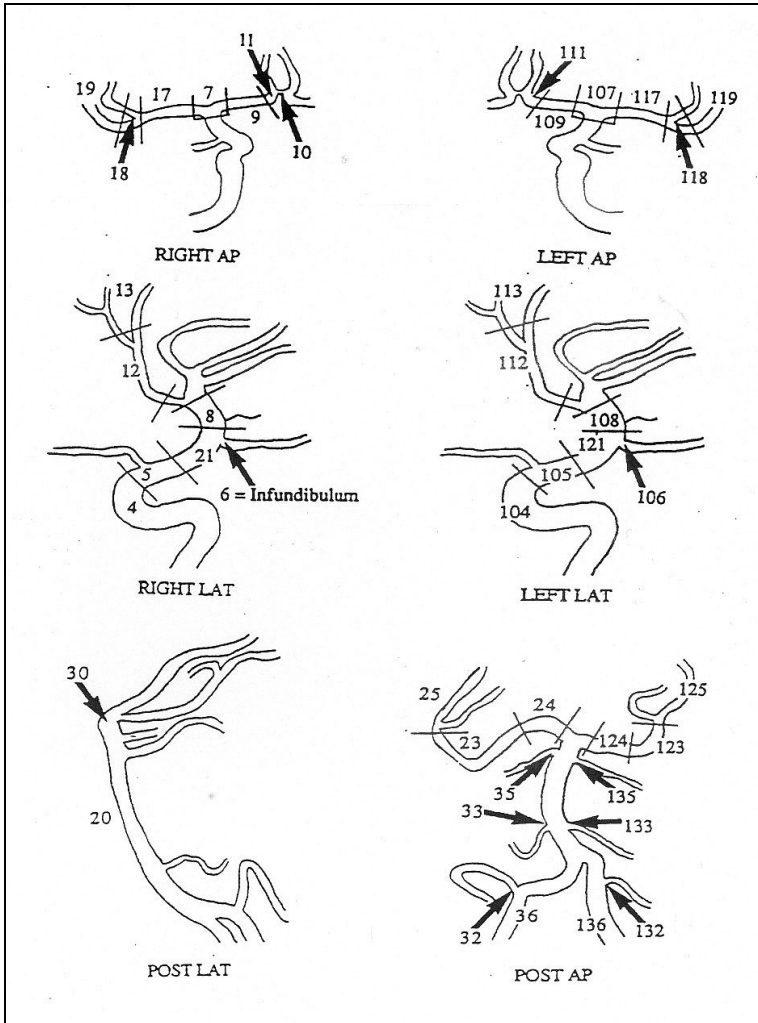
	H&H 0	H&H I	H&H II	H&H III	H&H IV	H&H V	Gesamt
Patienten	53	37	36	35	27	10	198

Tab. 1: Retrospektive Studie. Klinischer Zustand der Patienten.

Demnach hatten 53 Patienten keine Blutung. Insgesamt waren 146 weibliche Patienten und 52 männliche. Das Durchschnittsalter insgesamt lag bei 51 Jahren. Die meisten Aneurysmen lagen wie zu erwarten im Stromgebiet der Arteria communicans anterior, siehe auch folgende Tabelle:

Lokalisation	Anzahl	Häufigkeit
a. communicans anterior	45	22,73 %
a. communicans posterior	30	15,15 %
a. basilaris	16	8,08 %
a. basilaris-Spitze	14	7,07 %
a. basilaris-Kopf	12	6,06 %
a. carotis interna	32	16,16 %
a. ophthalmica	8	4,04 %
a. cerebelli inferior posterior (PICA)	14	7,07 %
a. cerebelli superior	4	2,02 %
a. cerebri posterior	6	3,03 %
a. carotis interna (Karotis-T)	4	2,02 %
a. pericallosa	6	3,03 %
a. cerebri media	4	2,02 %
a. vertebralis	2	1,01 %
a. cerebelli inferior anterior (AICA)	1	0,50 %
Summe	198	100,00 %

Tab. 2: Häufigkeit der Aneurysmalokalisationen:



Tab. 3: Aneurysma Lokalisationseinteilung nach der ISAT Studie

In die prospektive Studie wurden 100 Patienten mit 101 Aneurysmen im Zeitraum von Mai 2004 bis einschließlich Juli 2005 einbezogen. Davon waren 34 männlich und 66 Patienten weiblich.

Das Durchschnittsalter bei dieser Patientengruppe betrug 46,4 Jahre. 31 Patienten hatten keine Blutung, hingegen die restlichen 69 eine SAB erlitten.

	H&H 0	H&H I	H&H II	H&H III	H&H IV	H&H V	Gesamt
Patienten	31	28	13	13	11	4	100

Tab. 4: Prospektive Studie. Klinischer Zustand der Patienten.

Der klinische Zustand des Patientenkollektivs wurde mittels des Protokolls auch nach der GCS festgehalten, folgende Tabelle gibt die Verteilung wieder

GCS	0	3	5	7	13	15	Gesamt
Patienten	4	22	1	1	3	69	100

Tab. 5: Klinischer Zustand der Patienten in GCS Code

Demnach waren 69 Patienten vor der Behandlung orientiert, konnten die Augen spontan öffnen und führten auf Anweisung motorische Reaktionen aus. Auch in dieser Studie wurden die meisten Aneurysmen im vorderen Kreislauf bzw. der Arteria communicans anterior festgestellt (siehe folgende Tabelle):

Lokalisation	Anzahl	Häufigkeit
a. communicans anterior	43	42,57 %
a. communicans posterior	15	14,85 %
a. basilaris	4	3,96 %
a. basilaris-Spitze	10	9,90 %
a. carotis interna	11	10,89 %
a. ophthalmica	6	5,94 %
a. cerebelli inferior posterior (PICA)	2	1,98 %
a. carotis interna (Karotis-T)	2	1,98 %
a. pericallosa	3	2,97 %
a. cerebri media	5	4,95 %
Summe	101	100 %

Tab. 6: Anzahl/ Lokalisation in der prospektiven Studie.

2.3 Statistik

Ziel der Auswertung der retrospektiven Studie war es zu ermitteln wie viele Aneurysmen rekanalisieren. Mittels logistischer Regression wurden die Einflussgrößen wie Alter, Aneurysmagröße, -lokalisierung, die Packungsdichte und die Aneurysmaokklusion auf die Rekanalisation festgestellt. Ebenfalls

berücksichtigt wurde das Verhalten der Rekanalisationsrate und der Komplikationsrate.

Die statistische Auswertung beruht auf drei verschiedenen Testverfahren:

- auf der deskriptiven Beschreibung einzelner Werte (Anzahl der Patienten)
- auf den Kreuztabellen mit der Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Testes
- auf der logistischen Regression mit der Einschlussmethode

Bei der prospektiven Studie standen ähnlich Ziele im Vordergrund wie oben erwähnte, dabei wurde differenzierter auf die einzelnen Werte (wie z.B. Aneurysmalokalisation) eingegangen. Desweiteren wurde die Verwendung des technischen Materials während der Intervention berücksichtigt.

Vorrangiges Ziel war bei dieser Studie, das Verhalten der Okklusion in Abhängigkeit unterschiedlicher Einflussgrößen zu klären, sowie das Verhältnis der Aneurysmagröße bzw. Lokalisation zur Komplikationsrate und ebenfalls zur Okklusion.

Die statistische Auswertung beinhaltet hierbei vier verschiedene Verfahren:

- die deskriptive Beschreibung
- die Kreuztabellen
- die logistische Regression (ordinal, binären)
- den Chiquadrattest (Vierfeldertest für mehrere Gruppen)

Dabei wurde folgendes Programm verwendet:

Title= (R: A language and environment for statistical computing)

Author= (Development Core Team)

Organization= (Foundation for statistical computing)

Address= (Vienna, Austria)

Year= (2005)

Note= (ISBN 3-900051-07-0)

URL= ([http:// www.R-project.org](http://www.R-project.org))

3. Ergebnisse

3.1. Retrospektive Studie:

3.1.1. Kreuztabellen

Im Folgenden werden die Kreuztabellen dargestellt, die aus den Daten der retrospektiven Studie gewonnen wurden.

Auf die Anzahl der Patienten und damit der Aneurysmata, die Geschlechterverteilung und das Durchschnittsalter wurde schon eingegangen (siehe Kapitel Patientengut). Weiterhin wurde schon der Hunt&Hess Grad und die Aneurysmalokalisationshäufigkeiten erwähnt. Der Vollständigkeit halber wird in folgender Tabelle der Fisher Grade aufgeführt.

Patienten	FisherGrade				
	0	1	2	3	4
198	96	14	15	72	1

Tab. 7: FisherGrade/Patientenkollektiv

Die beiden untenstehenden Tabellen zeigen, wie häufig bei den Interventionen zusätzlich zu den Coils, ein Stent oder ein Ballon verwendet werden musste, um das Aneurysma ausreichend zu verschließen.

Stent	N	%
Nein	188	94,68 %
Ja	10	5,32 %
	198	100 %

Tab. 8: Stenthäufigkeit:

In 10 von 198 Aneurysmen war zusätzlich ein Stent nötig, d.h. in 188 Fällen, entspricht 94,68 %, wurden nur Coils verwendet.

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Tabelle, in der die Häufigkeit der Ballonverwendung dargestellt wird.

Ballon	N	%
Nein	178	89,36 %
Ja	20	10,64 %
	198	100 %

Tab. 9: Häufigkeit vom Remodelling:

Diese Kreuztabelle zeigt, dass in 178 Fällen, das entspricht 89,36 %, kein zusätzlicher Ballon nötig war, hingegen bei 10,64 % das entspricht 20 Aneurysmen, ein Ballon genutzt werden musste.

Die Rekanalisationsrate wird in folgender Tabelle veranschaulicht.

Rekanalisation	N	%
Nein	168	84,85 %
Ja	30	15,15 %
Σ	198	100 %

Tab. 10: Rekanalisation (egal zu welchem Kontrolltermin)

Bei 30 Aneurysmen, das entspricht 15,15 %, kam es zur Rekanalisation. Bei den restlichen 168 Aneurysmen blieben die Kontrollen unauffällig.

In der nachfolgenden Tabelle wird gezeigt, zu welchem der Kontrolltermine die 30 Aneurysmata rekanalisiert wurden. Die Kontrollen fanden alle 6 Monate statt.

Kontrolle	N	%
1	19	63,33 %
2	7	23,33 %
3	2	6,67 %
4	1	3,33 %
5	1	3,33 %
	30	100 %

Tab. 11: Kontrolltermin/Anzahl der Rekanalisationen.

Im Durchschnitt waren die Patienten mit einem rekanalisiertem Aneurysma 47,1 Jahre alt und die 168 nicht-rekanalisierten 48,5 Jahre.

Die rekanalisierten Aneurysmen hatten im Durchschnitt eine Größe von 8,90 mm, die nicht-rekanalisierten eine Größe von 4,19 mm.

Folgende Kreuztabelle zeigt wie häufig Rekanalisationen im vorderen bzw. hinteren Kreislauf gegenüber Nicht-Rekanalisationen in den jeweiligen Kreisläufen waren.

Rekanalisation	vordere Zirkulation	hintere Zirkulation	Total
Nein	107	61	168
Ja	20	10	30
Total	127	71	198

Tab. 12: Rekanalisation/Lokalisation.

Bei den rekanalisierten Aneurysmen liegen nach der oben stehenden Tabelle von 30 Rekanalisationen 20 im vorderen Kreislauf.

Bei den 168 nicht-rekanalisierten Aneurysmen liegen 107 (84,3 %) im vorderen und 61 (85,9 %) im hinteren Kreislauf. Demnach besteht kein Unterschied.

Inwieweit die Packungsdichte der Aneurysmen mit der Rekanalisationsrate zusammenhängt, veranschaulicht untenstehende Kreuztabelle:

Rekanalisation	I (locker)	II (mittel)	III (dicht)	Total
Nein	21	84	63	168
Ja	4 (16 %)	20 (19,2 %)	6 (8,7 %)	30
	25	104	69	198

Tab. 13: Rekanalisation/Packungsdichte (Erklärung siehe oben).

Von 30 rekanalisierten Aneurysmen sind 4 bei Packungsdichte I, 20 bei Packungsdichte II und 6 bei Packungsdichte III rekanalisiert. Die höchste Rekanalisationsrate liegt demnach bei mittelgradiger Packungsdichte. Von 168 nicht-rekanalisierten Aneurysmen liegen 84 bei Dichte II, 21 bei I und 63 bei III.

Das Ergebnis zeigt, dass die Rekanalisation nicht von der Packungsdichte abhing.

Wie häufig rekanalisieren die drei verschiedenen Okklusionsstadien? Mit 26,5 % Aneurysmen bei Rate 3 (residual aneurysm) am höchsten, darauf folgt Rate 1 (komplett) mit 16,4 % Rekanalisationen und Rate 2 mit 4,2 % Rekanalisationen.

Rekanalisation	komplett Okklusion	neck remnant	residual aneurysm	Total
Nein	97	46	25	168
Ja	19 (16,4 %)	2 (4,2 %)	9 (26,5 %)	30 (15,2 %)
Total	116	48	34	198

Tab. 14: Okklusion/Rekanalisation.

3.1.2. Logistische Regression:

Als weiteres statistisches Verfahren wurde die logistische Regression auf die Zielgröße Rekanalisation in Abhängigkeit von Patientenalter, Aneurysmagröße, Kreislauf, Packungsdichte, Aneurysmaokklusion, Rekanalisationszeitpunkt angewendet. Die logistische Regression prüft, ob obenstehende Variablen einen Einfluss auf die Rekanalisation haben

Logistic regression		Number of obs = 198				
		LR chi ² (6) = 7,68				
		Prob > chi ² = 0,2626				
Log likelihood = -80,375562		Pseudo R2 = 0,0456				
Rekanalisation	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	95 % Conf.	Interval
Alter	0,9860152	0,0167269	-0,83	0,406	0,9537701	1,01935
Größe	1,003574	0,001518	2,36	0,018	1,000603	1,006554
Kreislauf	0,6763956	0,3080666	-0,86	0,391	0,2770245	1,651518
Packungsd.	0,6043087	0,1920453	-1,58	0,113	0,324155	1,126588
Aneurysmao	0,9930971	0,2597175	-0,03	0,979	0,5948166	1,658060
Rekanalisa- tionszeitpkt.	0,9548543	0,2233341	-0,20	0,843	0,6037355	1,510176

Tab. 15: Logistische Regression Rekanalisation, Alter, Größe, Kreislauf, Packungsdichte, Aneurysmaokklusion und Rekanalisationszeitpunkt.

An oben stehender Tabelle wird gezeigt, dass nur die Größe des Aneurysmas mit $p=0,018$ einen signifikanten Zusammenhang darstellt. Das Alter, die Packungsdichte, die Aneurysmaokklusion und die Lokalisation haben keinen signifikanten Bezug zur Zielgröße (Rekanalisation).

Wenn man statt der Odds Ratios der logistischen Regression nur mit dem Koeffizienten arbeitet, gilt untenstehendes Ergebnis:

Logistic regression		Number of obs = 198				
		LR chi ² (5) = 7,64				
		Prob > chi ² = 0,1773				
Log likelihood = -80,395335		Pseudo R2 = 0,0454				
Rekanalisation	Coef.	Std. Err.	z	P> z	95 % Conf.	Interval
Alter	-,0136746	,016864	-0,81	0,417	-,0467276	,0193783
Größe	,0035795	,0015118	2,37	0,018	,0006163	,0065426
Kreislauf	-,3890745	,4554779	-0,85	0,393	-1,281795	,5036457
Packungsd.	-,5045234	,3179908	-1,59	0,113	-1,127774	,118727
Okklusion	-,0048237	,2614696	-0,02	0,985	-,5172947	,5076473

Tab. 16: Logistische Regression: Rekanalisation, Alter, Größe, Kreislauf, Packungsdichte, Okklusion.

Es wurde die Odds Ratio Risikosteigerung über die unabhängige Variable in bestimmten Größenabständen berechnet, dabei gilt:

Formel für Odds Ratios: $\exp(\text{Coef. (Größenabstand, den man haben möchte)}) = \text{Odds Ratio (des Größenabstandes)}$.

Um hier auf das reale p zu kommen und damit die Signifikanz zu bestimmen, gilt: $\text{real p} = 1 - p$

In oben stehender Tabelle gibt es nach dieser Berechnung nur bei der Aneurysmaokklusion $p = 1 - 0,985 = 0,015$ einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Rekanalisation und der Aneurysmaokklusionsgrad.

Der Interaktionseffekt zwischen Größe und Rekanalisationszeitpunkt hat nach der logistischen Regression keinen ausschlaggebenden Zusammenhang, da $p > 0,05$:

Logistic regression		Number of obs = 198				
		LR chi ² (1) = 1,74				
		Prob > chi ² = 0,1868				
Log likelihood = -83.343846		Pseudo R2 = 0,0103				
Rekanalisationszeitpunkt	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	95 % Conf.	Interval
Interaktion	1,001363	,00098	1,39	0,164	,9994437	1,003285

Tab. 17: Logistische Regression: Interaktionseffekt Größe/Rekanalisationszeitpunkt.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde auch die Frage beantwortet: welchen Einfluss, Alter, Aneurysmagröße, Lokalisation (vordere/hintere Zirkulation), Packungsdichte, Okklusionsgrad und Rekanalisation auf die Komplikationen haben? Man kam zu dem Ergebnis, dass keine der Größen eine signifikante Bedeutung hat, bis auf das Alter der Patienten, dieses aber nur tendenziell, mit $p=0,069$.

Logistic regression	Number of obs =	198
	LR chi ² (6) =	8,25
	Prob > chi ² =	0,2205
Log likelihood = -131.40751	Pseudo R2 =	0,0304

Komplikation	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95 % Conf.	Interval
Alter	,9776206	,0121879	-1,82	0,069	,9540221	1,001803
Größe	,9969026	,002306	-1,34	0,180	,9923932	1.001433
Kreislauf	,918074	,2843651	-0,28	0,783	,5002945	1,684727
Packungsd.	,8085866	,191522	-0,90	0,370	,508289	1,2863
Okklusion	,9924913	,2009302	-0,04	0,970	,6674222	1,475886
Rekanalisation	,8481392	,3567798	-0,39	0,695	,3718768	1,93435

Tab. 18: Logistische Regression: Komplikation, Alter, Größe, Kreislauf, Packungsdichte, Okklusion, Rekanalisation.

Genau die gleiche Fragestellung wurde zwischen Rekanalisation und den oben verwendeten Variablen gestellt. Hier wurde eine deutliche Signifikanz bei der Aneurysmagröße mit $p > 0,022$ beobachtet.

Logistic regression		Number of obs = 198				
		LR chi ² (6) = 7,77				
		Prob > chi ² = 0,2558				
Log likelihood = -80.332043		Pseudo R2 = 0,0461				
Rekanalisation	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z 	[95 % Conf.	Interval
Alter	,9854241	,0168938	-0,86	0,392	,9528629	1,019098
Größe	1,003507	,001532	2,29	0,022	1,000508	1,006514
Kreislauf	,6736472	,3072338	-0,87	0,386	,2755628	1,646814
Packungsd.	,5993294	,1907876	-1,61	0,108	,3211428	1,118492
Okklusion	,9953641	,2607429	-0,02	0,986	,595667	1,663261
Komplikation	,859597	,3664017	-0,35	0,723	,3727964	1,982066

Tab. 19: Logistische Regression: Rekanalisation, Alter, Größe, Kreislauf, Packungsdichte, Okklusion, Komplikation.

3.2. Prospektive Studie:

3.2.1. Tabellen

Wie bereits im retrospektiven Teil wurde auf die Anzahl der Patienten, Alter und Geschlechterverteilung schon im Kapitel Patientengut eingegangen. Ebenfalls schon erwähnt wurde die Hunt&Hess Skala sowie die Glasgow Coma Scale (GCS).

Zur Ergänzung sei untenstehend noch der Fisher Grade aufgeführt:

Aneurysmen	FisherGrade				
	0	1	2	3	4
101	5	45	6	10	35

Tab. 20: Patienten/Fisher Grade:

Erklärung 101 Aneurysmen in 100 Patienten.

In der prospektiven Studie wurde bei 14 Aneurysmen zusätzlich ein Ballon und in 22 der Fälle ein Stent verwendet.

Ballon	N	%
Nein	87	86,14 %
Ja	14	13,86 %
	101	100 %

Tab. 21: Ballon/Aneurysmen.

Stent	N	%
Nein	79	78,22 %
Ja	22	21,78 %
	101	100 %

Tab. 22: Stent/Aneurysmen.

Bei 5 von 101 Aneurysmen musste eine frühzeitige Reangiographie durchgeführt werden, bei 13 kam es zu Vasospasmen während der Intervention.

In der folgenden Tabelle wird nur mit 100 Aneurysmen gerechnet, da zu einem Fall keine Daten vorliegen. Der Aneurysmaokklusionsgrad (1= komplett, 2= neck remnant, 3= residual) verteilte sich wie folgend auf 100 Fälle:

Aneurysmaokklusion	Frequenz	Percent
1	63	63
2	28	28
3	9	9
Total:	100	100

Tab: 23: Okklusion. Erklärung: Aufgrund fehlender Daten wurde nur mit 100 Aneurysmen gerechnet.

So ist mit 63 % die größte Häufigkeit bei kompletter Okklusion zu verzeichnen, während 9 % der Aneurysmen nur mit residualem Aneurysma verschlossen werden konnten.

In der Tabelle, die die unterschiedlichen Packungsdichten aufzeigt, wird aufgrund fehlender Daten auf 2 von 101 Aneurysmen verzichtet.

Packungsdichte	Frequenz	Percent
1	7	7,07
2	60	60,6
3	32	32,32
Total:	99	100

Tab. 24: Packungsdichte.

Hier liegt die Häufigkeit bei der mittleren Packungsdichte mit 60,60 % an erster Stelle, gefolgt von 32,32 % bei dichtgepackten Aneurysmen. Bei 7,07 % war das Coiling nur locker.

Die Durchschnittsgröße der gecoilten Aneurysmen lag bei 5 mm und 6 der 101 Aneurysmen waren >10 mm.

Die Abhängigkeit der Aneurysmaokklusionsgrad von der Aneurysmalokalisation zeigt folgende Tabelle:

Aneurysma- lokalisierung	Aneurysmaokklusion			Total
	1	2	3	
1	29	10	3	42
2	11	4	0	15
3	3	0	1	4
4	8	1	1	10
6	0	10	1	11
7	2	2	2	6
8	1	1	0	2
11	2	0	0	2
12	2	0	1	3
13	5	0	0	5
Total:	63	28	9	100

Tab. 25: Aneurysmaokklusionsgrad pro Lokalisation: Schlüssel für die Aneurysmacodierung: 1=A. comm. ant.; 2= A. comm. post.; 3=A. basilaris; 4=A. basilaris-Spitze; 5=A. basilaris-Kopf; 6=ACI; 7=A. ophthalmica; 8=PICA; 9=A. cerebelli sup.; 10=A. cerebri post.;11=Carotis-T; 12=A. pericallosa; 13=A. cerebri med.;

Die meisten Aneurysmen, 42 von insgesamt 100, liegen im Bereich der A. communicans anterior und 29 Aneurysmen von 42 hatten eine komplette Okklusion.

Der Zusammenhang zwischen Okklusion und Aneurysmagröße wurde ebenfalls veranschaulicht.

Aneurysma- Größe [mm]	Aneurysmaokklusion			Total
	1	2	3	
2	5	4	1	10
3	16	6	0	22
4	18	5	2	25
5	10	5	0	15
6	4	0	1	5
7	5	2	2	9
8	0	1	0	1
9	1	1	1	3
10	3	1	0	4
11	0	1	0	1
12	0	1	1	2
13	0	1	1	2
15	1	0	0	1
Total:	63	28	9	100

Tab. 26: Größe/Okklusion: Erklärung: es wurde mit 100 Aneurysmen gerechnet, da eines nur im Größenbereich von 1 mm lag.

Betrachtet man das Verhältnis Aneurysmalokalisation und Komplikationen (egal welche: technische, Gefäßverschlüsse) in einer Kreuztabelle, kann man beobachten, dass mehr als die Hälfte (n=17) der 32 (nicht klinischen!) Komplikationen im Bereich der A. comm. ant. auftrat. In 69 der Fälle kam es zu keinen Komplikationen.

Aneurysma- lokalisierung	Komplikationen		Total
	Nein	Ja	
1	26	17(39,5%)	43
2	12	3(20%)	15
3	1	3(75%)	4

4	9	1(10%)	10
6	6	5(45,4%)	11
7	4	2(33,3%)	6
8	2	0(0%)	2
11	1	1(50%)	2
12	3	0(0%)	3
13	5	0(0%)	5
Total:	69	32(32,7%)	101

Tab. 27: Lokalisation/Komplikation.

Ob Aneurysmagröße und Komplikationen (egal welche: technische Probleme oder Gefäßverschlüsse) einen Zusammenhang haben, kann man in untenstehender Kreuztabelle sehen.

Aneurysma- größe1 [mm]	Komplikationen		Total
	Nein	Ja	
2	4	6	10
3	13	9	22
4	18	7	25
5	14	1	15
6	3	2	5
7	6	3	9
8	1	0	1
9	3	0	3
10	2	2	4
11	1	0	1
12	0	2	2
13	2	0	2
15	1	0	1
Total:	68	32	100

Tab. 28: Größe/Komplikation: aufgrund fehlender Daten wurde hier wieder nur mit 100 Aneurysmen gerechnet.

Das Ergebnis ist ähnlich, wie bei der Tabelle mit Zusammenhang zwischen Größe und Okklusion: die meisten Komplikationen treten zwischen 2-7 mm auf. Es trifft also nicht zu, dass ein größeres Aneurysma eine höhere Komplikationsrate hat!

Inwieweit die Schwere nach Hunt&Hess und die Komplikationsrate zusammenhängen zeigt folgende Grafik:

Hunt&Hess	Komplikation richtig	Total
0	10 (32,2%)	31
I	9 (32,1%)	28
II	2 (15,4%)	13
III	6 (46,2%)	13
IV	3 (25%)	12
V	2 (50%)	4
Total	32	101

Tab. 29: H&H/Komplikationsrate.

Die Tabelle zeigt, dass die Schwere nach H&H nicht mit der Komplikationsrate zusammenhängt, so sind die meisten Komplikationen mit 50 % bei H&H V zu verzeichnen (V=Koma, keine Schmerzreaktion), dann kommt H&H III mit 46,2 % Komplikationen und H&H 0 mit 32,2 %. Man kann also eine Kontinuität mit steigendem H&H feststellen.

Nach der Intervention entwickelten 8 Patienten an der Punktionsstelle zur Einführung des Katheters ein Leistenhämatom. Nur in 2 Fällen kam es zu einer massiven Hämatom bedingte Schwellung, die konservativ behandelt wurde, eine Operation war in keinem Falle nötig.

3.2.2. Logistische Regression:

Auch bei der Auswertung der prospektiven Studie wurde das Verfahren der logistischen Regression verwendet. Zunächst wurde das ordinale Verfahren zur Bestimmung des signifikanten Zusammenhanges zwischen H&H und primärer Aneurysmaokklusion angewendet.

Number of obs = 101						
LR chi ² (1) = 0,11						
Prob > chi ² = 0,7398				Pseudo R2 = 0,0006		
Aneurysma- okklusion	Coef.	Std. Err.	z	P> z 	95 % Conf.	Interval
Hunt&Hess	-,043768	1315098	-0,33	0,739	-,3015231	,213986

Tab. 30: Okklusion/H&H.

Da $p > 0,05$ ist, besteht hier keine Signifikanz.

Um die Bedeutung des Zusammenhanges zwischen H&H und Komplikationen zu klären, betrachte man das Ergebnis der binären logistischen Regression.
 Hunt&Hess X Komplikationen; Ergebnisse der binären logistischen Regression!

Komplika- tion	Coef.	Std. Err.	t	P> t 	95 % Conf.	Interval
Hunt&Hess	,0085649	,308159	0,28	0,782	-,0525805	,0697102

Tab. 31: Komplikation/H&H.

Auch hier liegt p mit $>0,782$ über dem Referenzwert und so kann ein Zusammenhang zwischen Komplikationen und Schwere der H&H ausgeschlossen werden.

3.2.3. Chiquadrattest

Chiquadrattest oder Fisher`s exact test (Chiquadrattest für mehrere Gruppen) prüft, ob die verschiedenen Aneurysmalokalisationen einen signifikanten Einfluss auf die Komplikationen haben.

Aneurysmalage X Komplikationen; Fisher's exact test
(Chiquadrattest=Vierfeldertest für mehrere Gruppen)

Komplikation	Aneurysmalokalisation										Total
	1	2	3	4	6	7	8	11	12	13	
0	26	12	1	9	6	4	2	1	3	5	69
1	17	3	3	1	5	2	0	1	0	0	32
Total:	43	15	4	10	11	6	2	2	3	5	101
Pearson $\chi^2(9) = 13,7294$ Pr = 0,132											

Tab. 32: Lokalisation/Komplikation.

Ein Chiquadrat von 13,73 hat keine bedeutende Signifikanz, somit besteht kein Zusammenhang zwischen Komplikation und Lokalisation.

Ob die Lokalisation betreffend des Kreislaufes (vordere/hintere) eine Einflussgröße auf die Okklusion darstellt, wurde ebenfalls mit Hilfe des Chiquadrattests beantwortet.

Kreislauf	Aneurysmaokklusion				Total
	0	1	2	3	
0	1	7	26	51	85
1	0	2	2	12	16
Total:	1	9	28	63	101
Pearson $\chi^2(3) = 2,5380$ Pr = 0,468					

Tab. 33: Kreislauf, Aneurysmaokklusion, χ^2

Kreislauf 0 = vorderer Kreislauf

Kreislauf 1 = hinterer Kreislauf

Auch hier konnte keine Signifikanz mit Chi-Quadrat = 2,5380 festgestellt werden.

4. Diskussion

In den vergangenen Jahren hat die endovaskuläre Behandlung rupturierter und nichtrupturierter Aneurysmen im Vergleich zur konventionellen neurochirurgischen Behandlung zunehmend an Sicherheit und Effektivität gewonnen.

So konnte in der International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) von 2143 Patienten mit für beide Methoden geeigneten, gebluteten Aneurysmen gezeigt werden, dass das klinische Outcome bei der interventionellen Therapie besser und die Mortalität um 7,4 % geringer ist als bei der neurochirurgischen Intervention (48, 49). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Frequenz der prozeduralen Blutungen gefunden, allerdings konnte eine höhere Reblutungsrate in den Monaten nach der endovaskulären Behandlung beobachtet werden (36). Auch dies war aber nicht signifikant. Das Risiko für späte Reblutungen sowie für Bildung neuer Aneurysmen war bei beiden Interventionen gleich groß.

Diese beiden Risiken und das Risiko einer Blutung von einem konventionell (clipping) behandelten Aneurysma, von dem noch ein „unbehandelter Rest“ blieb sind aber nach Feuerberg et al. gering (50). Ebenfalls wurden in einer Studie von Byrne et al. Nachblutungen bei endovaskulär behandelten Aneurysmen beobachtet, die einen definitiven „neck remnant“ besaßen d.h. einen kleinen Anteil des Aneurysmas, das nicht verschlossen werden konnte (51).

Letztendlich konnte mit Hilfe von ISAT aber festgestellt werden, dass es zu deutlich besseren Ergebnissen bei der endovaskulären Therapie kommt (36). Langzeitergebnisse konnten in dieser Arbeit noch nicht berücksichtigt werden. In einer ISAT-Folgepublikation wurde ein Vergleich der behandelten 2143 rupturierter Aneurysmen bezüglich des „1 Jahres-Outcome`s“, der Größe, der

Reblutungen sowie der Okklusion gezogen. Die endovaskuläre Methode zeigt im Vergleich mit dem chirurgischen Verfahren bessere Ergebnisse auch im 1 Jahres Outcome (52).

Die Reblutungen sind allgemein niedrig, kommen aber eher bei dem Coiling vor. Das Risiko einer Reblutung bei einem behandelten Aneurysma nach einem Jahr ist niedrig. Es besteht bei 0,2 % pro Patient im Jahr bei einem Durchschnitt von 4 Jahren (52).

Ein Parameter, der für eine Methode spricht, ist die Frage der Langzeitwertigkeit der Aneurysmaokklusion und ob diese vor einer weiteren Ruptur schützen kann. Auch hier gab ISAT die zuverlässigsten Daten. Die Angiographieergebnisse nach Coil-Okklusion sind in ISAT oder auch in anderen Studien mit „follow-up“ Angiographien (9, 53) nicht so gut, wie die Ergebnisse der chirurgischen Methode. Langzeit-Kontroll-Angiographien sind hier sicherlich ein obligates Verfahren, um frühe Rekanalisationen rechtzeitig zu erkennen (9). So konnte festgestellt werden, dass der Okklusionsgrad in einem Verlauf von 1-3 Jahren nach der Behandlung mit Coils abnahm. Dennoch kann man nicht sagen, dass eine inkomplette Okklusion proportional mit Reblutungen assoziiert ist (ca. 0 bis 2 % der Patienten) (52). Man beobachtet allerdings häufiger ein erneutes Wachstum der bereits behandelten Aneurysmen bei der endovaskulären Therapie. Letztendlich konnte mit Hilfe der Folgebeobachtung von ISAT gezeigt werden, dass das endovaskuläre Verfahren bei Patienten in gutem klinischen Zustand und einem anatomisch gut angiographisch zugänglichen Aneurysma geeigneter ist und ein besseres klinisches Outcome zeigt, als die Methode des Clipping.

Weiterhin unklar blieb allerdings bis dahin die Frage nach der Sicherheit der endovaskulären Therapie in Langzeitstudien. In einer Studie von Campi et al. konnte diese untersucht werden (54). Die Ergebnisse der ISAT-Studie wurden nach dem klinischen Outcome, nach der Zeit und Art der Kontrollen sowie dem Okklusionsgrad verglichen. So konnte man zeigen, dass bei der chirurgischen Therapie die Latenz zu einer eventuellen erneuten Blutung kürzer ist und somit die Nachbehandlungen früher durchgeführt werden müssen.

Die „short-term follow-ups“ sind bei der endovaskulären Therapie ungeeignet, um ein erneutes Aneurysmawachstum festzustellen. Somit sind „long-term monitorings“ für endovaskulär behandelte Patienten obligat, wie die Studie von Raymond et al. schon 2003 gezeigt hat (9). Nach der endovaskulären Intervention kamen späte Nachbehandlungen im Schnitt 7mal häufiger vor als bei den geclippten Patienten.

Ein jüngeres Patientenalter, ein größeres Aneurysmalumen und eine inkomplette Okklusion erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer späteren endovaskulären Nachbehandlung.

Im Folgenden werden nun die verschiedenen Ergebnisse der vorliegenden Studie dargestellt und im Hinblick auf ihre Aussagefähigkeit diskutiert. Sie betreffen allerdings nur die endovaskuläre Therapie. An geeigneter Stelle wird auf vergleichbare Ergebnisse der Literatur hingewiesen.

Zum besseren Verständnis, werden die Ergebnisse der retro- und prospektiven Studien separat diskutiert.

Bei den Kontrollen der 198 behandelten Patienten der retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass nur 15,15 % der Aneurysmen (Tab.10) rekanalisierten, 63,33 % (Tab.11) von denen bereits beim ersten Kontrolltermin.

Die Daten der Studie Campi et al. (2007) zeigen Ergebnisse, dass eine verkürzte Latenzzeit zwischen Reblutung und Nachbehandlung lag. Demnach wird das „Retreatment“ beim Clipping früher durchgeführt als beim Coiling. Die Rekanalisationsrate ist beim Coiling höher (54).

Da in der vorliegenden Studie keine vergleichbaren neurochirurgischen Daten vorliegen und die Patientenzahl weit unter der der ISAT liegen, lässt sich die Wertigkeit der obenstehenden Ergebnisse nicht bestätigen.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit rekanalisiertem Aneurysma liegt bei 47,1 Jahren und mit 1,4 % unter dem Durchschnittsalter der Patienten mit nichtrekanalisierten Aneurysmen. Diese Ergebnisse decken sich tendenziell mit vergleichbaren Ergebnissen der Studie Campi et al. (2007), in dem ein niedrigeres Patientenalter als ein Risikofaktor für eine Nachbehandlung angesehen wird (54). Betrachtet man das Verhältnis zwischen

Rekanalisation/Packungsdichte kann man keinen signifikanten Zusammenhang sehen. So liegen sowohl 20 von 30 rekanalisierten Aneurysmen, wie auch 104 von 168 nicht rekanalisierten Aneurysmen bei einer mittleren Packungsdichte (Tab. 13). Es trifft somit nicht zu, dass eine höhere Packungsdichte auch eine geringere Rekanalisationsrate bedingt. Dass dennoch ein Zusammenhang bestehen könnte, zeigt das Ergebnis der logistischen Regression: hier zeigt die Packungsdichte keinen signifikanten, aber einen tendenziellen Zusammenhang zur Rekanalisation mit $p > 0,108$ (Tab.19). Über diesen Befund wird in der Literatur noch kontrovers diskutiert. In Studien von Kai et al., Slob et al., Sluzewski et al. sowie Tamatani et al. konnte eine Korrelation festgestellt werden, dass die Packungsdichte die Rekanalisation beeinflusst (55-58). Die Folgeauswertung von ISAT kann diese Aussage nicht unterstützen. Es bleibt abzuwarten, was weitere Studien in Zukunft zeigen werden.

Anders sieht es mit der Beziehung von Rekanalisation/Okklusionsgrad aus. Hier ist die Rekanalisationsrate bei Okklusionsgrad 3 (residual aneurysm) am höchsten (Tab.14).

Die Publikation zum Thema „fatal recurrent subarachnoid hemorrhage after complete endovascular aneurysm occlusion“ zeigt ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen kompletter Okklusion und in diesem Fall die Komplikation einer Blutung (59).

Die Studie Campi et al. (2007) kommt jedoch zu einem anderen Ergebnis. Dort wird ein Zusammenhang zwischen einer inkompletten Okklusion und einer späteren Neubehandlung des endovaskulär vorbehandelten Aneurysmas gesehen (54). Welche Aussage nun zutreffender ist, kann man nicht eindeutig beantworten. Auch hier werden Studien in Zukunft zeigen, in welche Richtung die Tendenz geht.

In vorliegender Studie wurde untersucht, inwieweit verschiedene Einflussgrößen wie Patientenalter, Aneurysmagröße, Lage des Aneurysmas, Packungsdichte und Okklusionsgrad die Rekanalisation beeinflussen. Für die Aneurysmagröße konnte mit $p = 0,018$ (Tab.15) ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Diese Ergebnis wird gestützt von einer Studie in „Stroke“

von Campi et al., allerdings wird dort ein jüngeres Alter als zusätzliches Kriterium gesehen (54).

In einer abgewandelten Form der logistischen Regression (Erklärung siehe Kapitel Ergebnisse) konnte zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang mit $p=0,015$ (Tab.16) zwischen Okklusionsgrad und Rekanalisation gefunden werden. Auch dieses Ergebnis wird durch ähnliche Ergebnisse in der Literatur unterstrichen (52, 54). Man kann damit sicherlich sagen, dass die Größe des Aneurysmas und der Okklusionsgrad einen entscheidenden Einfluss auf das Benefit der endovaskulären Behandlung haben.

Man konnte keine eindeutige Schlussfolgerung ziehen, ob das Alter des Patienten, Größe, Lokalisation, Packungsdichte und Okklusionsgrad der Aneurysmata Einfluss auf die Komplikationen haben. Mit $p=0,069$ (Tab.18) spielt das Alter der Patienten nur tendenziell eine Rolle. Die anderen Faktoren, wie Größe, Okklusionsgrad und Rekanalisation scheinen die Komplikationen nicht zu beeinflussen, wie man eigentlich annehmen würde. Hier wäre es wichtig zukünftige Ergebnisse weiterer Untersuchungen abzuwarten. Betrachtet man die Daten der prospektiven Studie, so sieht man zunächst, dass die meisten mit 42 der 100 gecoilten Aneurysmen im Bereich der A. communicans ant. liegen (Tab.25). In ISAT (36) fand man ebenfalls die meisten der Aneurysmen mit 50,5 % im Bereich der A. comm. ant.

Das Verhältnis Okklusionsgrad zur Aneurysmagröße zeigt, dass die Aneurysmen mit kompletter Okklusion im Größenbereich von 2-7 mm liegen. Die prospektive, wie die retrospektive Studie zeigt: je größer das Aneurysma, desto schlechter ist der Okklusionsgrad.

In einem ähnlichen Größenbereich liegen auch die Ergebnisse betreffend dem Verhältnis Komplikationsrate/Aneurysmagröße. Die meisten Komplikationen treten in Bereich 2-7 mm auf (Tab.28).

Interessant ist es hier auch auf den Zusammenhang zwischen Aneurysmalokalisation und Komplikation einzugehen. Nach dem Chi-Quadrat-Test gibt es keine eindeutige Beziehung. Auch wenn man eigentlich annehmen würde, dass je schlechter der Zugang zu einem Aneurysma ist, umso

wahrscheinlicher ein Auftreten von periinterventionellen Komplikationen wäre. Die Komplikationen waren ebenfalls nicht erhöht, wenn es dem Patienten, ausgehend von der Hunt&Hess Skala, initial klinisch schlechter ging, wie das Ergebnis von $p=0,782$ zeigt (Tab.31).

Die Auswertung eines signifikanten Zusammenhanges zwischen Hunt&Hess Grad und primärer Okklusionsgrad konnte ebenfalls mit $p=0,739$ eindeutig ausgeschlossen werden (Tab.30). Ein Zusammenhang von Okklusionsgrad und Aneurysmalokalisation konnte mit Hilfe eines Chiquadrat von $p=2,538$ (Tab.33) ebenfalls ausgeschlossen werden.

So wurde versucht mit Hilfe dieser Studie Antworten auf folgenden Fragen zu finden: Welchen Zusammenhang haben Okklusionsgrad, Rekanalisation, Aneurysmalokalisation und Komplikationen untereinander und miteinander. Klar ist dabei geworden, dass viele Fragen noch ungenügend beantwortet und viele Zusammenhänge noch offen sind, so bleibt die endovaskuläre Therapie intrakranieller Aneurysmen ein innovatives Feld der Neurowissenschaften.

5. Zusammenfassung

In den letzten Jahren wird verbreitet das Coiling, die endovaskuläre Technik zur Behandlung von intrakraniellen Aneurysmata genutzt. Hierbei werden mittels eines Mikrokatheters Platinspiralen unter Durchleuchtung in das Aneurysma platziert. Aufgrund dieser minimal invasiven Methode und positiver Ergebnisse in verschiedenen Studien ist es heute eine Alternative zum bisherigen chirurgischen Clipping, das immer mehr in den Hintergrund gedrängt wurde. In der vorliegenden Studie wird die Rate der periinterventionellen Komplikationen (wie Coildislokationen und Gefäßverschlüsse), der Zusammenhang zwischen der Rekanalisation und der Aneurysmagröße, der Packungsdichte, der verwendeten Spiralen, sowie der Lokalisation des Aneurysmas untersucht. Ziel ist es das Verhältnis der Okklusion des Aneurysmas zu den oben genannten Faktoren zu klären.

Im retrospektiven Teil der Studie werden Aneurysmen von 198 Patienten und im prospektiven Anteil 100 Patienten mit 101 Aneurysmen eingeschlossen. Im Anschluss werden die Ergebnisse mit ähnlichen oder vergleichbaren Daten der Literatur, wie z. B. die ISAT und deren Folgestudien, diskutiert. Ein direkter Vergleich war nicht möglich, da diese Studien weitaus größere Patientenzahlen beinhalteten.

6. Literatur

- 1) Wanke I, Egelhof T, Dörfler A, Forsting M. Intrakranielle Aneurysmen: Entstehung, Rupturrisiko, Behandlungsoptionen. Fortschr Röntgenst 2003;175:1064-70.
- 2) Nehls DG, Flom RA, Carter LP, Spetzler RF. Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture. J Neurosurg 1985;63:342-8.
- 3) Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. Neurosurgery 1994;35:803-8.
- 4) Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample. Br Med J 1976;2:554-6.
- 5) Pappada G, Fiori L, Marina R, Citerio G, Vaiani S, Gaini SM. Incidence of asymptomatic berry aneurysms among patients undergoing carotid endarterectomy. J Neurosurg Sci 1997;41:257-62.
- 6) McCormick WF, Acosta-Rua GJ. The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study. J Neurosurg 1970;33:422-7.
- 7) Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? Surg Neurol 1997;47:47-52.
- 8) Reith W, Grunwald IQ. Nichtrupturierte intrakranielle Aneurysmen: Therapieempfehlungen, Radiologe 2002;42:885-91.
- 9) Raymond J, Guilbert F, Weill A. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. Stroke 2003;34:1398-403.
- 10) Rinkel GJ, Djibuti M, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. Stroke 1998;29:251-6.

- 11) Heiskanen O. Risk of bleeding from unruptured aneurysm in cases with multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1981;55:524-6.
- 12) Juvelas S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of risk and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000;93:379-89.
- 13) Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1725-33.
- 14) Orz Y, Kobayashi S, Osawa M, Tanaka Y. Aneurysm size: a prognostic factor for rupture. *Br J Neurosurg* 1997;11:144-9.
- 15) Schievink WI, Wijndicks EF, Piepgras DG, Chu CP, O'Fallon WM, Whisnant JP. The poor prognosis of ruptured intracranial aneurysms of the posterior circulation. *J Neurosurg* 1995;82:791-5.
- 16) Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, Gijn van J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1996;27:544-9.
- 17) Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2000;31:2742-50.
- 18) Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 1998;29:359-62.
- 19) Wang PS, Longstreth WT, Koepsell TD. Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case-control study. *Arch Neurol* 1995;52:202-4.
- 20) Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study

- Group. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1999;53:982-8.
- 21) Ronkainen A, Hernesniemi J, Tromp G. Special features of familial intracranial aneurysms: report of 215 familial aneurysms. *Neurosurgery* 1995;37:43-6.
- 22) Struffert T, Reith W. Is hypertension a major risk factor in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:307-14.
- 23) Wiebers DO, Torres VE. Screening for unruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992;327:953-5.
- 24) Huston J 3rd, Torres VE, Wiebers DO, Schievink WI. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease by magnetic resonance angiography. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2135-41.
- 25) Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke* 1999;30:1632-6.
- 26) Raaymakers T, Rinkel G, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 1998;29:1531-8.
- 27) Brilstra EH, Rinkel GJ, Graaf Yvander, Rooij WJ van, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999;30:470-6.
- 28) Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, Byrne J, Battersby RD, Oxbury S, Crewswell CS, Burkitt E, Stokes NA, Paul C, Mayes AR, Sagar HJ. Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. *Neurology* 2001;56:1672-7.
- 29) Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical

treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 2000;31:2369-77.

- 30) Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999;90:656-63.
- 31) Lot G, Houdart E, Cophignon J, Casasco A, George B. Management of intracranial aneurysms by surgical and endovascular treatment - modalities and results from a series of 395 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998;38:Suppl 21-5.
- 32) Tamatani S, Ito Y, Abe H, Koike T, Takeuchi S, Tanaka R. Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:762-7.
- 33) Piotin M, Mandai S, Murphy KJ, Sugiu K, Gailloud P, Martin JB, Rufenacht DA. Dense packing of cerebral aneurysms: an in vitro study with detachable platinum coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:757-60.
- 34) Brunereau L, Cottier JP, Sonier CB, Medioni B, Bertrand P, Rouleau P, Sirinelli D, Herbreteau D. Prospective evaluation of time-of-flight MR angiography in the follow-up of intracranial saccular aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:216-23.
- 35) Gottschalk S, Gaebel C, Haendler G, Gellissen J, Missler U, Seidel G, Nowak G, Petersen D. [Contrast-enhanced intracranial 3D MR angiography (CE-MRA) in assessing arterial stenoses and aneurysms]. *Fortschr Rontgenstr* 2002;174:704-13.
- 36) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of

neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267-74.

37) Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger HJ, Stolke D, Forsting M. Empfehlungen zum Management nicht rupturierter intrakranieller Aneurysmen. *Zentralbl Neurochir* 2002;63:70-6.

38) Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger HJ, Stolke D, Forsting M. Empfehlungen zum Management nicht rupturierter intrakranieller Aneurysmen. *Klin Neuroradiol* 2002;12:151-9.

39) Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25:1342-7.

40) Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78:188-91.

41) Subarachnoidalblutung In: Neurologie eds: Poeck K, Hacke W, Springer-Verlag Berlin 2001; 11. Auflage, pp 275-88.

42) Biller J, Godersky JC, Adams HP Jr. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988;19:1300-5.

43) Bendszus M, Müllges W, Goldbrunner R, Weigand A, Solymosi L. Hemodynamic effects of decompressive craniotomy in MCA infarction: evaluation with perfusion CT. *Eur Radiol* 2003;13:1895-8.

44) Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1990;27:729-40.

45) Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, Wu YC, Klebanoff LM, Raps EC, Solomon RA. Effect of hypervolemic

therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage : a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31:383-91.

- 46) Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, Eskridge JM, Douville CM, Le Roux PD, Lewis DH, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurgery* 1998;88:277-84.
- 47) Bendszus M, Müllges W, Goldbrunner R, Weigand A, Solymosi L. Hemodynamic effects of decompressive craniotomy in MCA infarction: evaluation with perfusion CT. *Eur Radiol* 2003;13:1895-8.
- 48) Bardach NS, Zhao S, Gress DR, Lawton MT, Johnston SC. Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals. *Stroke* 2002;33:1851-56
- 49) Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology* 1999;52:1799-805.
- 50) Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M, Steiner L. Natural history of postoperative aneurysm rests. *J Neurosurg* 1987;66:30-4.
- 51) Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999;90:656-63.
- 52) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. 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. *Lancet* 2005;366:809-17.

- 53) Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Viñuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 2003;98:959-66.
- 54) Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RS, 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* 2007;38:1538-44.
- 55) Kai Y, Hamada J, Morioka M, Yano S, Kuratsu J. Evaluation of the stability of small ruptured aneurysms with a small neck after embolization with Guglielmi detachable coils: correlation between coil packing ratio and coil compaction. *Neurosurgery* 2005;56:785-92.
- 56) Slob MJ, Sluzewski M, van Rooij WJ. The relation between packing and reopening in coiled intracranial aneurysms: a prospective study. *Neuroradiology* 2005;47:942-5.
- 57) Sluzewski M, van Rooij WJ, Slob MJ, Bescós JO, Slump CH, Wijnalda D. Relation between aneurysm volume, packing, and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. *Radiology* 2004;231:653-8.
- 58) Tamatani S, Ito Y, Abe H, Koike T, Takeuchi S, Tanaka R. Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:762-7.
- 59) Bendszus M, Hagel C, Maurer M, Schütz A, Vince GH, Monoranu MC, Solymosi L. Fatal recurrent subarachnoid hemorrhage after complete endovascular aneurysm occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2058-60.

- 60) Komotar RJ, Starke RM, Conolla ES. brain magnetic resonance imaging scans for asymptomatic patients: role in medical screening. *Mayo Clin Proc* 2008;83:563-5.
- 61) Urbach H, Dorenbeck U, von Falkenhausen M, Wilhelm K, Willinek W, Schaller C, Flacke S. Three-dimensional time-of-flight MR angiography at 3 T compared to digital subtraction angiography in the follow-up of ruptured and coiled intracranial aneurysms: a prospective study. *Neuroradiology* 2008;50:383-9.
- 62) International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-10.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. László Solymosi für die Überlassung des Themas, die Vergabe der Arbeit und die freundliche Betreuung.

Für die Übernahme des Koreferats möchte ich Herrn Priv.-Dotz. Dr. G. H. Vince danken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich für die freundliche und hilfsbereite Atmosphäre im Institut.

Meinen Eltern gebührt grösste Dankbarkeit für ihre unermüdliche Zusprache und immerwährende Unterstützung.

Für den letzten Ansporn und Halt sorgte mein Freund Lars.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Viola Juliane Steffens
Geburtsdatum/-ort 14.07.1978 in Frankfurt am Main

Schullaufbahn

1984-1989 Grundschule zunächst in Frankfurt,
anschliessend in Ulm
1989-1998 Königin-Charlotte Gymnasium in Stuttgart
Leistungskurse: Biologie und Deutsch

Studium

04/2001-06/2007 Medizinstudium an der
Julius-Maximilian Universität Würzburg
03/2003 Physikum
06/2007 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

Innere Medizin: Sanitätsbetrieb Bozen, Lehrkrankenhaus
Universität Verona, Italien
Chirurgie: Sanitätsbetrieb Bozen, Lehrkrankenhaus
Universität Verona, Italien
Neurochirurgie: Universitätsklinikum Würzburg

Berufserfahrung

10/2007-10/2008 Neurologie Marienhospital, Stuttgart
10/2008-10/2010 Sanatorium Kilchberg, psychiatrische Privatklinik, Zürich

11/2010- 5/2012 Ambulatorium Bülach, Integrierte Psychiatrie Winterthur
Seit 06/2012 Schön Klinik, Psychosomatische Abteilung, Starnberg

Famulaturen

Neurologie: Bürgerhospital, Stuttgart (2003)
Innere Medizin: Katharinenhospital, Stuttgart (2004)
Neuroradiologie: Universitätsklinik, Würzburg (2004)
Neurochirurgie: Universitätsklinik, Würzburg (2005)

Sonstiges

08/1998-12/1998 Krankenpflegepraktikum im Rahmen eines
freiwilligen sozialen Jahres,
Bethesda Krankenhaus, Stuttgart

04/1999-06/2000 Tätigkeit in der BW-Bank
Stuttgart

07/2000-11/2000 Auslandsstudium an der „Sprachuniversität“
Perugia, Italien

12/2000-02/2001 Tätigkeit in der BW-Bank
Stuttgart

Kenntnisse

Sprachen: Englisch, Französisch, Italienisch

Viola Juliane Steffens

Stuttgart, Juni 2011