

Aus der Klinik für Neuroradiologie des
Universitätsklinikums Magdeburg

Behandlung intrazerebraler Aneurysmen mittels
Flow Diverter - eine retrospektive Analyse

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Nico Götz
aus Amberg
Magdeburg 2024

Bibliographische Beschreibung:

Götz, Nico:

Behandlung intrazerebraler Aneurysmen mittels Flow Diverter - eine retrospektive Analyse. - 2024. - 55 Bl., 24 Abb., 13 Tab.,

Kurzreferat:

Bei der Behandlung intrakranieller Aneurysmen gewinnen endovaskuläre Therapiestrategien zunehmend an Bedeutung. Eine vergleichsweise neue Behandlungsmethode stellen Flow Diverter dar. Hierbei handelt es sich um maschendichte Stents, welche in das Trägergefäß des Aneurysmas eingebracht werden, um so den Blutfluss im Aneurysmasack zu reduzieren und eine Thrombosierung des Aneurysmas zu erreichen.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist, klinische und radiologische Parameter am Patientenkollektiv der Universitätsklinik für Neuroradiologie in Magdeburg zu erheben, um Aussagen über die Effektivität und Sicherheit zu treffen. Es wurden thrombembolische, neurologische und Blutungskomplikationen erfasst und die Komplikationsrate mit gängigen Metaanalysen verglichen. Weiterhin wurden die zwei gängigsten Scores zur postinterventionellen Aneurysmenbeurteilung erhoben, um deren prädiktiven Wert bzgl. eines Behandlungserfolgs zu vergleichen.

Die Rate an zu >95% verschlossenen Aneurysmen im Verlauf deckt sich mit einschlägigen Metastudien. Bei beiden untersuchten Scores konnten Mängel bzgl. der prädiktiven Aussagekraft, der Genauigkeit und der einfachen Anwendbarkeit festgestellt werden, weshalb am Ende der Arbeit ein alternatives Scoringsystem vorgestellt wird. Die Rate an postinterventionellen thrombembolischen Komplikationen lag in dieser Studie deutlich höher als in vergleichbaren Metastudien, intrakranielle Blutungen und relevante In-Stent-Stenosen traten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Es ist ein Rückgang der Komplikationsrate einige Jahre nach Beginn der Flow Diverter Implantationen zu beobachten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1. Entstehung und Einteilung intrakranieller Aneurysmen	1
1.2. Symptome intrakranieller Aneurysmen	4
1.3. Diagnostik intrakranieller Aneurysmen	7
1.4. Behandlung intrakranieller Aneurysmen.....	9
1.4.1 Techniken der intrakraniellen Aneurysmabehandlung	10
1.4.2 Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen	14
1.5. Ziel der Dissertation	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Patientenkollektiv	16
2.2. Klinische Parameter	16
2.3. Neuroradiologische Parameter.....	17
2.3.1. O’Kelly-Marotta Grading Scale	17
2.3.2. Kamran Byrne Grading Scale	19
3. Ergebnisse	23
3.1. Patienten.....	23
3.2. Aneurysmen	23
3.3. Eingriff.....	26
3.3.1. Symptome vor Eingriff	26
3.3.2. Verwendete Hersteller.....	26
3.3.3. Zusätzliche Maßnahmen während des Eingriffs.....	27

3.3.4.	Komplikationen während des Eingriffs.....	28
3.3.5.	Technische Komplikationen.....	29
3.4.	Komplikationen im Verlauf.....	30
3.4.1.	Thrombembolische und ischämische Komplikationen.....	31
3.4.2.	Blutungen.....	33
3.4.3.	Neurologische Komplikationen ohne radiologisches Korrelat.....	33
3.4.4.	Komplikationen im zeitlichen Verlauf.....	33
3.5.	Aneurysmaverschluss.....	35
3.5.1.	O’Kelly-Marotta Score.....	36
3.5.2.	Kamran Byrne Score.....	37
3.5.3.	Aneurysmaverschluss in Abhängigkeit des Scores am Anlagetag.....	38
3.5.4.	Aneurysmaverschluss in Abhängigkeit der Größe.....	39
3.5.5.	Aneurysmaverschluss in Abhängigkeit des Flow Diverter Herstellers ...	40
3.5.6.	Aneurysmaverschluss in Abhängigkeit der Lokalisation.....	41
3.6.	Betrachtung besonderer Patientengruppen.....	41
3.6.1.	Akut rupturierte Aneurysmen.....	42
3.6.2.	Fusiforme Aneurysmen.....	42
3.6.3.	Megadolichobasilaris.....	42
3.7.	Detektordosis und Durchleuchtungsdauer.....	43
4.	Diskussion.....	44
4.1.	Verschlussraten.....	44
4.2.	Komplikationen im Verlauf.....	47
4.3.	Verschluss-Scores.....	48
4.4.	Lokalisation der Aneurysmen.....	51
4.5.	Technische Komplikationen.....	52
4.6.	Einschränkungen der Studie.....	52

5. Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	56
Danksagungen.....	64
Ehrenerklärung	65

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACI	Arteria carotis interna
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
KBS	Kamran-Byrne Scale
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OKM	O’Kelly-Marotta Scale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildung intrakranieller Aneurysmen an Gefäßbifurkationen	3
Abbildung 2: Aneurysmaarten	4
Abbildung 3: Intrakranielle Blutungen.....	5
Abbildung 4: Ischämischer Schlaganfall.....	7
Abbildung 5: Aneurysmaclipping	10
Abbildung 6: Coiling	12
Abbildung 7: Flow Diverter	12
Abbildung 8: Behandlung einer 48 Jahre alten Frau mit intrakraniellem Aneurysma ...	13
Abbildung 9: O'Kelly-Marotta Grading Scale	19
Abbildung 10: Kamran Byrne Scale für sakkuläre Aneurysmen	21
Abbildung 11: Kamran Byrne Scale für fusiforme Aneurysmen	22
Abbildung 12: Lokalisation der Aneurysmen.....	24
Abbildung 13: Verwendete Flow Diverter	27
Abbildung 14: Komplikationen während des Eingriffs	28
Abbildung 15: Technische Komplikationen	29
Abbildung 16: In-Stent-Stenose.....	30
Abbildung 17: Anzahl der Eingriffe sowie thrombembolische und ischämische Ereignisse im zeitlichen Verlauf	32
Abbildung 18: Komplikationen im zeitlichen Verlauf	34
Abbildung 19: Komplikationen im zeitlichen Verlauf - frühe Komplikationen.....	35
Abbildung 20: Kontrastmittelverhalten am Tag der Flow Diverter Anlage und Verschlussraten im Verlauf.....	37
Abbildung 21: Verschlussraten im Verlauf, getrennt nach Kamran Byrne Score am Tag der Flow Diverter Anlage	39
Abbildung 22: Verschlussraten nach Größe	40
Abbildung 23: Vorschlag eines Scores zur Beurteilung sakkulärer Aneurysmen	50
Abbildung 24: Vorschlag eines Scores zur Beurteilung fusiformer Aneurysmen.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisation der Aneurysmen.....	24
Tabelle 2: Größe der Aneurysmen.....	25
Tabelle 3: Vorbehandlung der Aneurysmen.....	25
Tabelle 4: Durch Aneurysmen verursachte Symptome.....	26
Tabelle 5: Technische Komplikationen und Hersteller.....	30
Tabelle 6: Komplikationen im Verlauf.....	31
Tabelle 7: Thrombembolische Komplikationen.....	32
Tabelle 8: OKM nach der Intervention.....	36
Tabelle 9: OKM im Verlauf.....	36
Tabelle 10: KBS nach der Intervention.....	38
Tabelle 11: KBS im Verlauf.....	38
Tabelle 12: Verschlussrate nach Flow Diverter Hersteller.....	41
Tabelle 13: Ergebnisse verschiedener Metaanalysen zum Aneurysmaverschluss im Verlauf.....	45

1. Einleitung

Aneurysmen sind lokale Ausweitungen von Arterienwänden, die durch Wandschwächen entstehen. Nach gebräuchlicher Definition existieren drei Arten: Ein Aneurysma verum kennzeichnet sich durch die Aussackung aller drei Gefäßwände, also Tunica intima, media und adventitia. Bei einem Aneurysma spurium kommt es hingegen zu einem Einriss der Tunica intima und media, was eine Einblutung unter die Tunica adventitia zur Folge hat. Das Aneurysma dissecans ist durch eine Ablösung der Tunica intima und einem Blutfluss unter dieser gekennzeichnet. Streng genommen handelt es sich hierbei um ein Aneurysma als Folge einer Dissektion [1, S. 207].

Intrakranielle Aneurysmen sind morphologisch meist den Aneurysmae verae zuzurechnen [2, S. 168–169]. Eine Metaanalyse von Vlcek et. al. ergab bei einer eingeschlossenen Studienpopulation von 94.912 Patienten eine Prävalenz inzidenteller intrakranieller Aneurysmen von 2,8 % [3].

Die Behandlungsoptionen für intrakranielle Aneurysmen reichten in der Vergangenheit von chirurgischem Clipping zu verschiedenen endovaskulären Techniken, z.B. dem Coiling. Mit der Zulassung des ersten Flow Diverters 2008 wurden die Therapiemöglichkeiten um eine Behandlungsoption erweitert [4]. Hierbei handelt es sich um einen Stent, der durch seine hohe Maschendichte den Blutfluss in das Aneurysma verhindern und so zu einem Verschluss beitragen soll [5].

1.1. Entstehung und Einteilung intrakranieller Aneurysmen

Die meisten intrakraniellen Aneurysmen entstehen spontan, ohne eine dezidierte Ursache bestimmen zu können. Die Pathogenese dieser Entstehung ist bis heute nur teilweise erforscht, es konnten jedoch einige Risikofaktoren identifiziert werden. Hierbei handelt es sich einerseits um endogene Faktoren, zu denen Bluthochdruck, Arteriosklerose, eine positive Familienanamnese oder seltene Krankheiten wie Kollagenschwächen (Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, Marfan-Syndrom), fibromuskuläre Dysplasie oder polyzystische Nierenerkrankung zählen [6, S. 1191–1193].

Exogene Faktoren wie Zigarettenrauchen spielen ebenfalls eine Rolle. Alkoholkonsum scheint auf die Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen nur wenig Einfluss zu haben, hat jedoch vermutlich einen negativen Einfluss auf das Rupturrisiko [7; 8].

Die morphologische Einteilung von intrakraniellen Aneurysmen ist nicht einheitlich, meist wird jedoch zwischen sakkulären und fusiformen unterschieden:

Sakkuläre Aneurysmen sind beerenförmige Aussackungen der Gefäßwand und stellen bei weitem die größte Gruppe intrakranieller Aneurysmen dar (66 % - 98 %) [9]. Sie bestehen aus einem Aneurysmahals und einem Dom, welcher durch das Ostium aus dem Trägergefäß mit Blut versorgt werden.

Intrazerebrale Arterien unterscheiden sich von systemischen durch die Abwesenheit einer Lamina elastica externa und die prominente Ausprägung der Lamina elastica interna [10].

Bedingt durch hämodynamische Besonderheiten entstehen sakkuläre Aneurysmen häufig am Apex von Gefäßgabelungen. Die dort erhöhte Wandschubspannung begünstigt, gesteuert u.a. durch das proinflammatorische Adhäsionsprotein MCP1, die Ein- und Durchwanderung von Makrophagen in der Gefäßwand. Hierbei werden von den Makrophagen Proteasen freigesetzt, die Kollagenfasern und die Lamina elastica interna der Gefäßwand abbauen. Sobald Kollagenfasern und Lamina elastica interna ausreichend geschwächt sind, kann sich ein Aneurysma bilden. Diese pathophysiologischen Abläufe sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

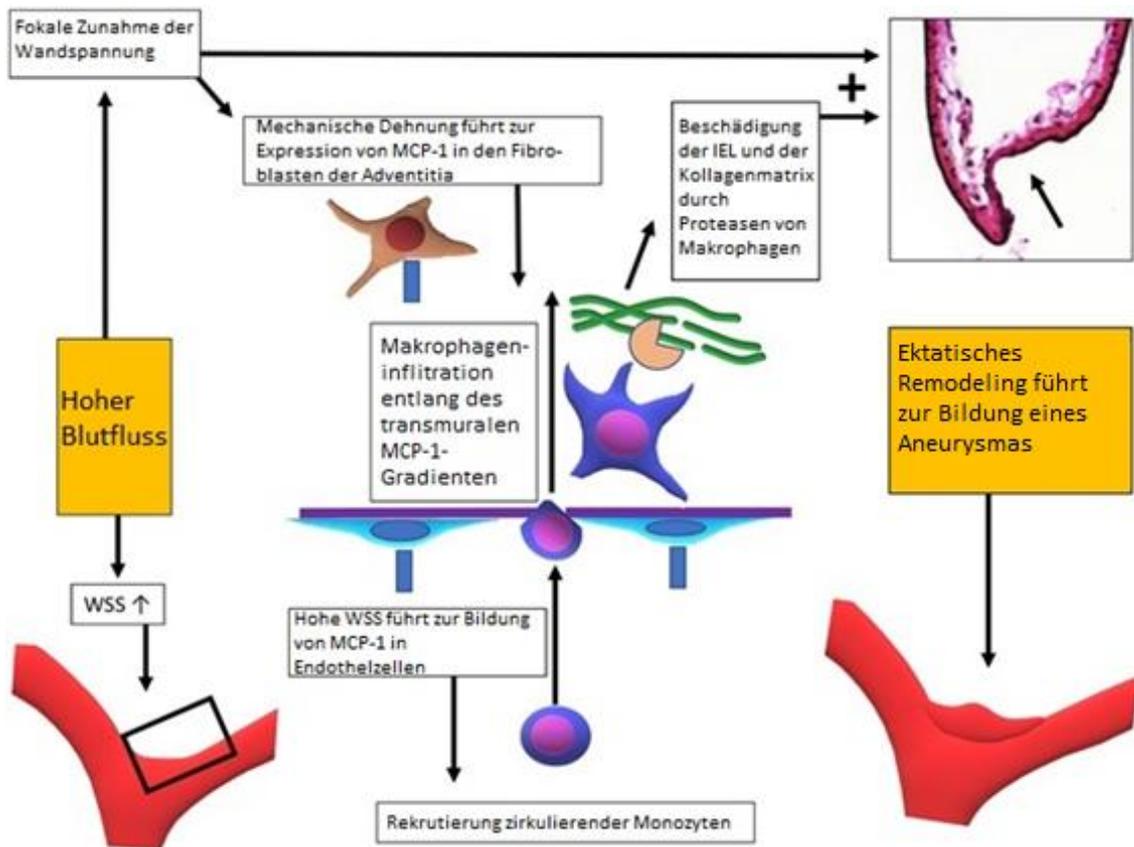


Abbildung 1: Bildung intrakranieller Aneurysmen an Gefäßbifurkationen [11] (Bearbeitet von Götz, N. 2022)

Darstellung der pathophysiologischen Abläufe, die zur Aneurysmabildung an Gefäßbifurkationen führen. WSS: Wandschubspannung, IEL: Lamina elastica interna, MCP-1: Macrophage chemoattractant protein 1

Für eine Größenzunahme ist jedoch eine aktive Synthese neuer Matrixbestandteile notwendig, da es ohne diese schnell zu einer Überlastung und damit zum Reißen der Wand kommt [11]. Sakkuläre Aneurysmen sind größtenteils nicht angeboren, sondern im Laufe des Lebens entstanden. Sie treten, betrachtet man nur nicht rupturierte Aneurysmen, zu ca. 85-95 % im anterioren Stromgebiet auf [3; 12].

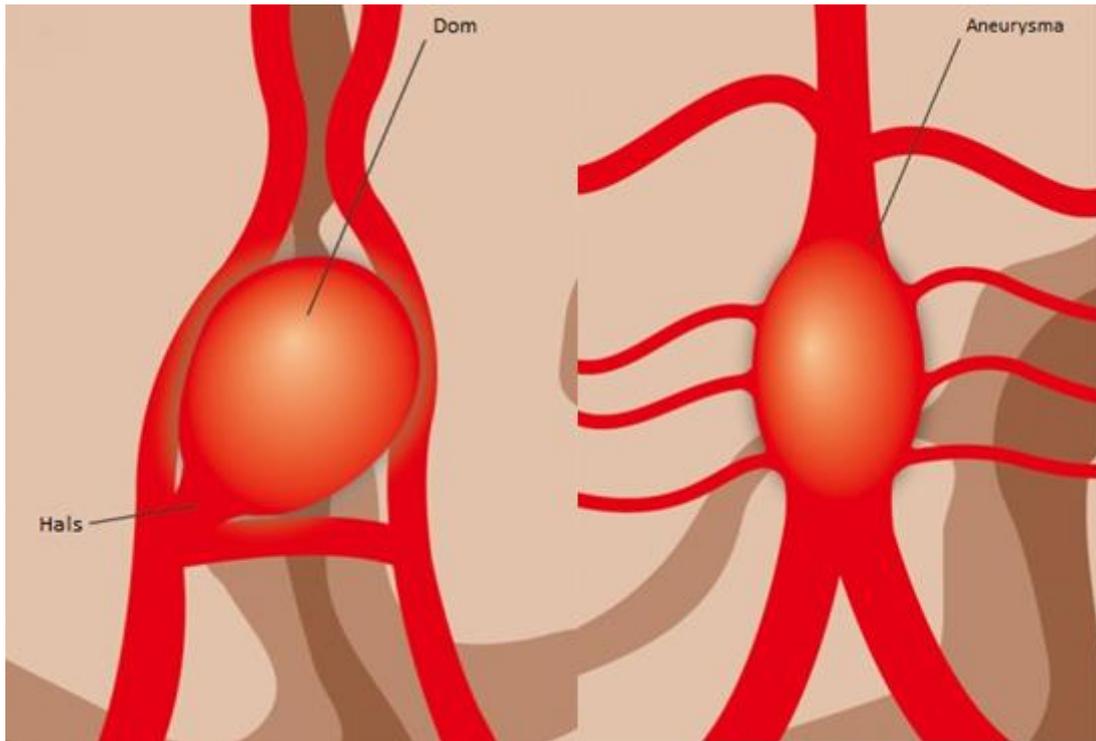


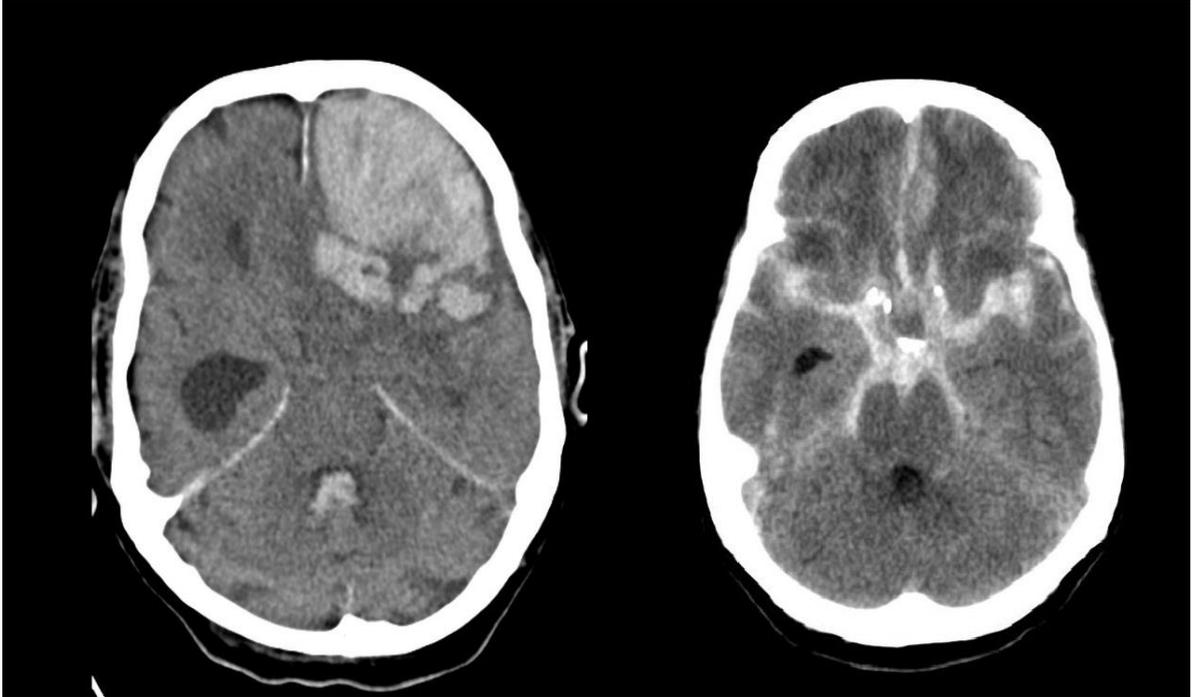
Abbildung 2: Aneurysmaarten [13] (Bearbeitet von Götz, N. 2022)
Grafische Darstellung eines sakkulären (li.) sowie eines fusiformen Aneurysmas (re.)

Ist der volle Umfang einer Arterie über eine längere Strecke dilatiert, spricht man von einem fusiformen Aneurysma. Es ist durch die Abwesenheit eines Aneurysmahalses gekennzeichnet und hat oftmals einen gewundenen Verlauf. Fusiforme Aneurysmen treten sehr viel seltener auf als sakkuläre, die Prädilektionsstellen sind eher im vertebrobasilären Stromgebiet zu finden (A. vertebralis, A. basilaris, A. cerebri media, aber auch A. carotis interna) [2, S. 171]. Die morphologische Unterscheidung der Aneurysmaarten ist in Abbildung 2 dargestellt.

1.2. Symptome intrakranieller Aneurysmen

Intrakranielle Aneurysmen manifestieren sich häufig erstmals durch eine subarachnoidale oder Parenchymeinblutung, ausgelöst durch eine Ruptur des Aneurysmas. Die Rupturrate von intrakraniellen Aneurysmen anzugeben gestaltet sich schwierig. So beträgt laut Rinkel et al. die Rate 1,9 % p.a. während die japanische UCAS Studie eine jährliche Rate von 0,95 % beobachtete. Fest steht jedoch, dass Größe und Lokalisation des

Aneurysmas sowie das Geschlecht des Patienten einen Einfluss auf das Rupturrisiko haben [14; 15]. Abbildung 3 zeigt CT-Aufnahmen einer Parenchym- sowie einer Subarachnoidalblutung.



*Abbildung 3: Intrakranielle Blutungen [16; 17]
CT- Befund einer Parenchymblutung (li.) und einer Subarachnoidalblutung (re.)*

Einer Ruptur des Aneurysmas gehen meist typische entzündliche Veränderungen der Aneurysmawand voraus, auch Remodeling genannt. Frösen et al. identifizierten 2004 vier Arten von Wandveränderungen, welche mit einer Ruptur assoziiert waren. Hierzu gehörten:

- Eine endothelialisierte Wand mit linear angeordneten, glatten Muskelzellen (42 % Rupturrisiko)
- Eine Wandverdickung mit unorganisierten glatten Muskelzellen (55 % Rupturrisiko)
- Eine hypozelluläre Wand mit myointimaler Hyperplasie oder organisierter Lumenthrombose (64 % Rupturrisiko)
- Eine dünne, hypozelluläre thrombosierte Aneurysmawand (100 % Rupturrisiko)

Hierbei handelt sich vermutlich nicht um unabhängige Veränderungen, sondern vielmehr um konsekutive Stadien des Wandumbaus, an deren Ende eine Ruptur des Aneurysmas steht [18]. Rupturen treten häufig bei sakkulären Aneurysmen auf, während fusiforme Aneurysmen bevorzugt durch ihre raumfordernde Wirkung, Verlegung lokaler Gefäße durch Thrombusbildung oder distale Embolien (s.u.) symptomatisch werden [19].

Klinisch sind Subarachnoidalblutungen durch starke Kopfschmerzen („Vernichtungskopfschmerz“, 94 %), Nackenschmerzen oder -steifigkeit (75 %), Übelkeit und Erbrechen (61 %), oder kurzen Bewusstseinsverlust (9 %) gekennzeichnet [20]. In fast der Hälfte der Fälle geht der Subarachnoidalblutung eine Warnblutung voraus, die einige Wochen oder sogar Monate vor dem eigentlichen Ereignis stattfindet und sich meist durch plötzliche, starke Kopfschmerzen manifestiert [21]. Das Risiko von erneuten Blutungen ist in den ersten 24 Stunden am höchsten und beträgt dort 13,6 % [22]. Durch Blutbestandteile, die sich mit dem Nervenwasser (Liquor cerebrospinalis) vermischen, kann es in hirnversorgenden Arterien zum Kontrahieren der Gefäßmuskulatur (Vasospasmus) kommen, welche kurzzeitige neurologische Defizite und bei längerem Anhalten auch einen ischämischen Schlaganfall verursachen können. Des Weiteren kann das Blut zu einem Anstieg des Hirndrucks mit darauffolgendem Hydrocephalus oder Einklemmung von Hirnbestandteilen führen. Die Gefahr, die von Subarachnoidalblutungen ausgeht, ist nicht zu unterschätzen: 15 %-20 % der Patienten versterben noch vor Erreichen des Krankenhauses, 46 % innerhalb der ersten 30 Tage [23, S. 140]. Durch ihre raumfordernde Wirkung können intrazerebrale Aneurysmen Druck auf Teile des Gehirns oder Hirnnerven ausüben, welcher zu Symptomen wie Krampfanfällen, Kopfschmerzen oder Ausfällen der betroffenen Hirnnerven führen kann [24; 25]. Zudem besteht die Gefahr von Gefäßverschlüssen, entweder durch Thrombosierung des Trägergefäßes oder durch Bildung von Thromben im Aneurysma und anschließende Verschleppung dieser in periphere Arterien. Je nach Lokalisation führen diese Verschlüsse zu schlaganfalltypischen Symptomen wie Paresen von Armen oder Beinen, motorischer oder sensorischer Aphasie, Sehstörungen oder Schwindel [24; 25]. Abbildung 4 zeigt Aufnahmen eines subakuten Schlaganfalls im Versorgungsgebiet der linken Arteria cerebri media.



*Abbildung 4: Ischämischer Schlaganfall [26]
CT-Bildgebung eines subakuten Schlaganfalls im Versorgungsgebiet der linken Arteria cerebri media*

1.3. Diagnostik intrakranieller Aneurysmen

Die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellt immer noch den Goldstandard in der Aneurysmadiagnostik dar. Bei dieser Untersuchungstechnik können zum einen etwaige Anomalien im Gefäßverlauf ohne Störfaktoren dargestellt, zum anderen durch die Echtzeit-Betrachtung der Kontrastmittelausbreitung auch Aussagen über hämodynamische Aspekte von Anomalien getroffen werden [27, S. 24]. Das therapeutische Einbringen von Coils, Stents oder Flow Divertern ist durch diese Echtzeitbetrachtung und den intraarteriell liegenden Katheter ebenfalls möglich und wird regelmäßig praktiziert.

Die DSA zur Diagnostik intrakranieller Aneurysmen ist ein invasives Verfahren, das durch die Punktion einer Leisten- oder Armarterie u.a. Risiken von Nervenschäden, Infektionen, die Bildung arteriovenöser Fisteln oder Dissektionen der Arterie birgt. Durch das

Einbringen des Katheters können sich Thromben bilden oder bereits vorhandene Thromben verschleppt werden, was den Verschluss von Gefäßen zur Folge haben kann [27, S. 46].

Weiterhin besteht die Gefahr einer Schädigung der Niere durch das verwendete jodhaltige Kontrastmittel, was insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten ein kritisches Hinterfragen der Indikation notwendig macht [28]. Abhängig von Untersuchungsdauer und -technik besteht eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung des Patienten, die sich jedoch unter der einer CT-Angiographie bewegt (s.u.). Die digitale Subtraktionsangiographie erfordert ein absolutes Stillliegen des Patienten. Bewegungsartefakte können durch digitale Nachbearbeitung der Bilder zwar minimiert, jedoch nicht immer eliminiert werden, was für die Behandlung des Patienten eine Intubationsnarkose notwendig macht.

Bei der Computertomographie (CT) handelt es sich um ein röntgenbasiertes Schnittbildverfahren. Hierbei kommt insbesondere der CT-Angiographie ein besonderer Stellenwert zu, bei der nach intravenöser Kontrastmittelinjektion und anschließendem Anfertigen von CT-Bildern eine 3D Rekonstruktion von Arterien und Venen errechnet wird. In einer CT-Angiographie können Aneurysmen von 3 - 5 mm Größe mit einer Sensitivität von 95 % - 97 % und einer Spezifität von 100 % detektiert werden. Bei Aneurysmen < 3 mm beträgt die Sensitivität noch 84 % - 86 % bei gleich bleibender Spezifität [29].

Vorteil dieser Technik ist die Durchführbarkeit mit venösem Gefäßzugang, wodurch Risiken einer arteriellen Gefäßpunktion entfallen.

Zu den Nachteilen der CT-Angiographie gehören die geringe Auflösung, die sie insbesondere bei der Diagnostik intrakranieller Aneurysmen der DSA unterliegen lassen. Weiterhin kann sie keine Echtzeit-Bilder der Gefäße liefern, was die Beurteilung der Hämodynamik einschränkt.

Die Strahlenbelastung einer CT Untersuchung ist nicht unerheblich. Sie beträgt bei einer Schädeluntersuchung ca. 2,3 mSv, was ungefähr der effektiven Jahresdosis durch natürliche Strahlung entspricht [30]. Bei CT-Angiographien werden sogar Dosen von bis zu 13 mSv angegeben.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) als Schnittbildverfahren und insbesondere die Magnetresonanzangiographie (MRA) kommen ebenfalls bei der Diagnostik intrakranieller Aneurysmen zum Einsatz. In einer MRT-Untersuchung können Aneurysmen ab 3 mm - 5mm Größe erkannt werden [31]. Die bei der MRA genutzte Time-of-Flight (TOF) Sequenz ermöglicht es, Blutgefäße ohne den Einsatz von Kontrastmittel signalreicher als das umliegende Gewebe darzustellen. Diese Technik eignet sich gut zur Verlaufskontrolle von behandelten oder unbehandelten Aneurysmen, da sie ohne eine Strahlenbelastung des Patienten durchführbar ist. Mit dieser Methode konnte in einer Studie von Li et. al. eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 97 % erreicht werden [32].

Die Gabe von Kontrastmittel ist zur Verbesserung der Bildqualität möglich, jedoch nicht notwendig, wodurch sie besonders für den Einsatz bei nierenerkrankten Patienten in Betracht kommt. Eine weitere Stärke der MRT-Diagnostik liegt in der T2*-Wichtung von Bildern. Diese ermöglicht es, bereits vor Wochen stattgefundene Subarachnoidalblutungen noch durch den Nachweis von abgelagertem Hämosiderin nachzuweisen [33].

Allerdings verfügt die MRA auch über Einschränkungen. Sie ist bei vielen Patienten, die Herzschrittmacher/Defibrillatoren oder ferromagnetische Implantate im Körper tragen, nur bedingt durchführbar und bei Patienten, die unter Platzangst leiden, nur eingeschränkt zu realisieren. Des Weiteren kann auch hier, im Gegensatz zur DSA, nur eine eingeschränkte Aussage über die hämodynamischen Effekte einer Gefäßanomalie getroffen werden. Die lange Untersuchungsdauer, eingeschränkte Überwachungsmöglichkeiten und die schlechtere Verfügbarkeit sind zudem Faktoren, die eine MRT-Untersuchung im Vergleich zur CT für die Akutdiagnostik von Aneurysmen und Subarachnoidalblutung weniger geeignet machen.

1.4. [Behandlung intrakranieller Aneurysmen](#)

Zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen stehen grundsätzlich offen-chirurgische und neuroradiologisch-interventionelle Techniken zur Verfügung. Um die Vorteile beider Behandlungsstrategien optimal zu nutzen ist eine interdisziplinäre Therapieplanung wichtig.

1.4.1 Techniken der intrakraniellen Aneurysmabehandlung

Neurochirurgisch können intrakranielle Aneurysmen mittels offener OP und Clipping versorgt werden. Hierbei wird eine Metallklammer am Hals des Aneurysmas angebracht und so der Aneurysmasack vom Blutfluss abgeschnitten. Diese Technik kommt häufig bei Subarachnoidalblutungen mit größerem Hämatom oder bei Aneurysmen mit komplexem Aufbau zum Einsatz. Das Clipping hat in den letzten Jahren an Stellenwert verloren, besonders nach Veröffentlichung der „International Subarachnoid Aneurysm Trial“ (ISAT) Studie, die signifikante Vorteile in der Kurz- und Langzeitmortalität und -morbidity bei endovaskulärem Coiling rupturierter Aneurysmen zeigte [34]. Die 3D-Rekonstruktion eines Trägergefäßes nach Versorgung mit einem Clip ist in Abbildung 5 dargestellt.



*Abbildung 5: Aneurysmaclipping [35, S. 164]
Darstellung eines Clips (blau) in der Mediabifurkation*

Vor allem bei fusiformen Aneurysmen und solchen, aus deren Sack wichtige Gefäße entspringen, wird das Wrapping angewandt. Hierbei wird das Aneurysma mit autologem Gewebe (Muskel, Faszie, Dura Mater) oder mit nichtresorbierbarem Fremdgewebe (Gaze, Leinen, Kunststoff) umhüllt, um eine bindegewebige Wandverstärkung des Aneurysmas zu erreichen [36, S. 373]. Zudem kann es bei bereits rupturierten Aneurysmen

eingesetzt werden [37].

Eine heute selten eingesetzte Methode ist das Trapping, bei dem eine Ausschaltung des Aneurysmas durch einen Verschluss des Trägergefäßes sowohl proximal als auch distal des Aneurysmahalses erreicht wird. Diese Technik setzt eine ausreichende Kollateralversorgung der behandelten Arterie voraus, welche vorher abgeklärt werden muss. Dies kann durch temporären Verschluss mittels eines Ballons und klinischer Kontrolle des Patienten oder Anwendung eines modifizierten Wada-Tests erreicht werden, bei dem durch kurzzeitige Ausschaltung eines Hirnareals mittels lokal applizierter Barbiturate ein Verschluss der versorgenden Arterie simuliert werden kann [38; 39; 36, S. 374]. Gegebenenfalls muss eine ausreichende Kollateralisierung durch zusätzlich anzulegende Bypässe hergestellt werden [36, S. 373; 40].

Beim Coiling kommen Platinspiralen (engl. coils) zum Einsatz die mittels eines Katheters in der Leisten- oder Armarterie durch das Gefäß bis ins Aneurysma gebracht werden. Dort nehmen sie nach ihrer Freisetzung ihre drei- bzw. zweidimensionale Form an und verbleiben im Aneurysma. Ziel des Verfahrens ist es, durch die blutflussstörenden Eigenschaften des Coils eine vollständige Thrombosierung und damit Ausschalten des Aneurysmas zu erreichen. Beschichtete Coils mit einer thrombogenen Oberfläche können ebenfalls zum Einsatz kommen. In der ISAT Studie wurden über 2100 Patienten mit coil- oder clipbehandelten, rupturierten Aneurysmen beobachtet. Hierbei konnte eine relative Risikoreduktion für signifikante Lebenseinschränkungen oder Tod nach einem Jahr von 22,6 % bei Coiling des Aneurysmas nachgewiesen werden [41]. Auch nach 10 Jahren waren die Überlebens- und Morbiditätsraten bei Einsatz endovaskulären Coilings besser als in der Vergleichsgruppe mit neurochirurgischem Clipping [34]. Abbildung 6 zeigt DSA-Aufnahmen eines Aneurysmas vor und nach Coilbehandlung.

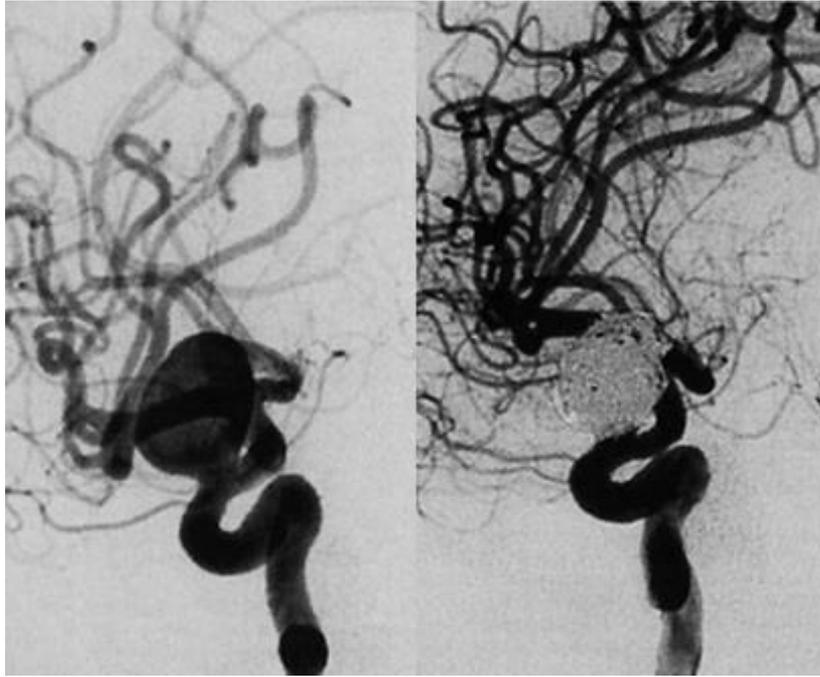


Abbildung 6: Coiling [27, S. 121]
DSA-Aufnahmen eines Aneurysmas vor (li.) und nach (re.) Behandlung mit Coils

Die Verwendung von Coils ist jedoch nicht bei jedem Aneurysma möglich, erfolgversprechend oder zielführend wie beispielsweise bei Riesen-, breitbasigen oder fusiformen Aneurysmen [27, S. 120].

Eine vergleichsweise neue Behandlungsstrategie stellen Flow Diverter dar, welche 2008 in Europa zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen zugelassen wurden [4]. In Abbildung 7 ist exemplarisch einen Flow Diverter „Derivo“ der Firma Acandis dargestellt.

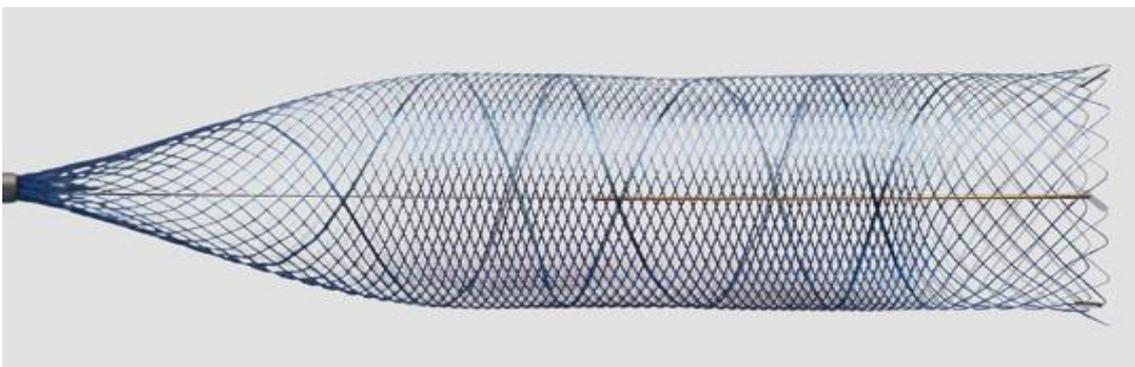


Abbildung 7: Flow Diverter [42]
Flow Diverter „Derivo“ der Firma Acandis

Dabei handelt es sich um Stents mit hoher Maschendichte, die das Aneurysma vom Blutstrom im Trägergefäß isolieren sollen. Durch die hervorgerufene Stase des Blutes kommt

es zu einer Thrombosierung des Aneurysmasacks und schlussendlich zum Verschluss. Durch Überwachsen des Flow Diverters mit einer endothelialisierten Schicht aus Fibroblasten und glatten Muskelzellen kommt es zur Bildung einer sog. Neointima und dadurch zur Rekonstruktion der ursprünglichen Architektur des Trägergefäßes [5]. In Abbildung 8 ist die Behandlung einer 48 Jahre alten Frau mit intrakraniellm Aneurysma mittels Flow Diverter sowie eine MRT-Verlaufsbeobachtungen dargestellt.

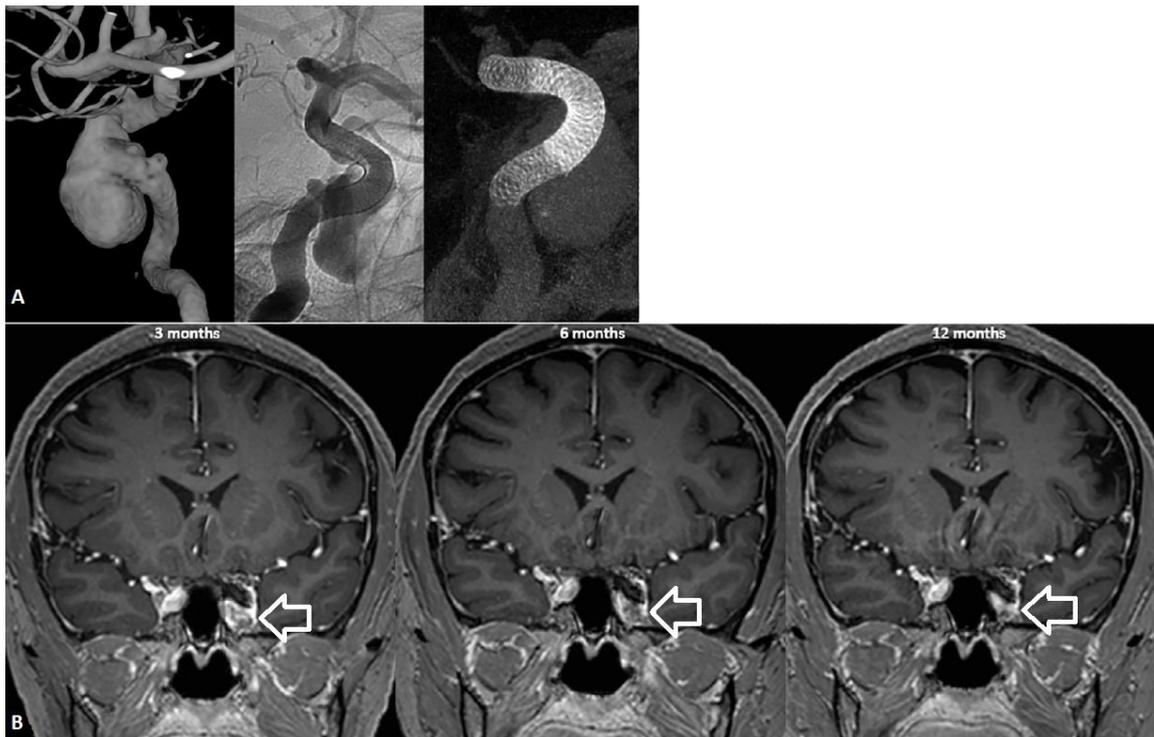


Abbildung 8: Behandlung einer 48 Jahre alten Frau mit intrakraniellm Aneurysma [43]
 (A) Präoperatives 3D-Angiogramm eines breitbasigen Aneurysmas (li.) und perioperative Darstellung des Flow Diverters (mi. und re.)
 (B) Verlaufskontrollen zeigen eine Thrombosierung des Aneurysmas nach 6 Monaten

Vorteil der Behandlung mit Flow Divertern ist die nicht mehr notwendige Manipulation im Aneurysmasack. Dadurch liegt die Rate von periinterventionellen intrakraniellen Blutungen bei 2,9 % [44, S. 8]. Fusiforme und breitbasige Aneurysmen, deren Behandlung mit Coils sich oft schwierig gestaltet, sind aufgrund der endoluminalen Lage ebenfalls mit Flow Divertern behandelbar [13]. Auch die Verschlussrate scheint bei Flow Divertern nicht mit der Größe der Aneurysmen zu sinken, was ebenfalls bei der Behandlung von Riesenaneurysmen von Vorteil ist. Insgesamt wurde bei einer Meta-Analyse mit 1451 Patienten eine Verschlussrate von 76 %, eine eingriffsbezogene permanente Morbidität

von 5 % und eine eingriffsbezogene Mortalität von 4 % ermittelt [45]. Auch eine Überlappung des Flow Diverters über Gefäßäste bleibt mit großer Wahrscheinlichkeit klinisch ohne Folgen [46]. Zudem verkürzt sich die Interventionszeit bei der Behandlung von Riesenaneurysmen, wodurch die Strahlenbelastung des Patienten sinkt [5, S. 6].

Zu den Nachteilen einer Flow Diverter Behandlung gehört die duale plättchenhemmende Therapie, die wie nach jeder Stentimplantation zur Verhinderung einer Thrombosierung des Stents mit anschließender Stenose oder Ischämie eingenommen werden muss [47]. Dadurch wird vor allem die Behandlung rupturierter Aneurysmen zur relativen Kontraindikation, es kann jedoch in Einzelfällen der Einsatz von Flow Divertern erwogen werden [48].

1.4.2 Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen

Die Indikation zur Behandlung asymptomatischer Aneurysmen ist nicht immer einfach zu stellen, da einerseits eingriffsbezogene Risiken, andererseits das Risiko einer Ruptur oder sonstiger Komplikationen bei Nichtbehandlung gegeneinander aufgewogen werden müssen. Die Wahrscheinlichkeit, bei endovaskulärer Behandlung eines nicht rupturierter intrazerebralen Aneurysmas zu versterben, wurde 2012 von Naggara et al. mit 1,8 % angegeben, für Behinderung oder Tod betrug sie 4,7 % [49].

In der Behandlung zufällig entdeckter und damit nicht rupturierter intrakranieller Aneurysmen der Bifurkation der A. cerebri media scheint das Clipping dem Coiling jedoch überlegen zu sein. Die offene chirurgische Behandlung erreicht in dieser Gruppe eine weit höhere Verschlussrate als endovaskuläres Coiling bei leicht besserer Morbiditätsrate [50].

Dagegen muss das Rupturrisiko unbehandelter Aneurysmen aufgewogen werden, welches laut Studien zwischen 0 % und 1,3 % jährlich liegt [51; 52]. Dieses hängt vor allem von der Größe des Aneurysmas ab. Die 5-Jahres-Rupturraten wurden in der USUIA Studie von Wiebers et al. in der Gruppe der 7 - 12 mm großen Aneurysmen mit 2,6 % angegeben, in der Gruppe 13 - 24 mm mit 14,5 % und in der Gruppe > 25 mm mit 40 % [51]. Auch das Aneurysmawachstum scheint einen Einfluss auf die Rupturrate zu haben. So konnten Villablanca et al. bei Aneurysmen mit nachweisbarer Größenzunahme eine

Rupturrate von 2,4 % p.a. beobachten, während in der Gruppe ohne Größenzunahme die Rupturrate bei 0,2 % p.a. lag [53]. Weiterhin konnten bei 3,3 % der Patienten, die ein unrupturiertes intrakranielles Aneurysma in sich trugen, ein ischämischer Schlaganfall oder eine TIA beobachtet werden, die auf einen Embolus aus dem Aneurysma zurückzuführen waren [54].

Als Entscheidungshilfe wurde 2015 von Etminan et. al. der „Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score“ (UIATS) vorgestellt. Durch Literaturrecherche identifizierten und priorisierten 38 Spezialisten die wichtigsten Faktoren bei der Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen. Der hieraus erarbeitete Score erfasst in 13 Kategorien sowohl protektive als auch Risikofaktoren auf Ebene des Patienten, des Aneurysmas und der Behandlung und soll eine Abwägung der Risiken durch Behandlung und konservativem Verfahren erleichtern [55].

1.5. Ziel der Dissertation

Flow Diversion ist eine vergleichsweise junge Methode zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen, welche, neben der Verbesserung der technischen Erfolgsrate beim Verschluss von Aneurysmen bei möglicherweise geringerer Komplikationsrate, die Chance zur Versorgung vorher schwierig oder nicht behandelbarer Aneurysmen mit sich bringt. Ziel dieser Dissertation ist, klinische und neuroradiologische Parameter beim Patientenkollektiv der Universitätsklinik für Neuroradiologie Magdeburg zu erheben, um Aussagen über die Effektivität und Sicherheit zu treffen.

Die neuroradiologische Beurteilung von mit Flow Diversion behandelten Aneurysmen ist nicht einheitlich geregelt, oft werden zur Objektivierung von Verschlussraten Scores verwendet, von denen sich bis heute jedoch keiner durchsetzen konnte, auch wegen struktureller Mängel und schlechter Inter-Rater-Reliabilität [56]. Die zwei verbreitetsten Scores werden in dieser Dissertation angewendet und miteinander verglichen, um Schlüsse auf die Praktikabilität zu ziehen und Verbesserungsvorschläge zu erarbeiten.

2. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten aus der Klinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Magdeburg erhoben. Die Erhebung fand entsprechend den Regularien der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg statt (Az. R10-23). Die Datenerfassung bestand einerseits aus Auswertung der schriftlichen Befunde der Neuroradiologen, sowohl zur Intervention in der ein Flow-Diverter implantiert wurde als auch zu allen Folge- und Voruntersuchungen. Zudem wurden die DSA Bilder der Intervention und der jüngsten Follow-up DSA Untersuchung gesichtet, um hieraus Daten über die Aneurysmen sowie die jeweiligen Verschlusscores am Anlagetag sowie bei Follow-up Untersuchungen zu erheben.

Die Daten wurden ohne Namen und mit klinikinterner Patienten ID erfasst, damit von außen keine Rückschlüsse auf den Patienten gezogen werden können, die einzelnen Datensätze jedoch nachprüfbar bleiben.

Zur Erstellung einer Tabelle wurde Microsoft Excel, zur statistischen Berechnung IBM SPSS benutzt. Die statistischen Tests umfassten den Fisher- sowie den Mann-Whitney-Test.

2.1. Patientenkollektiv

Für die Studie wurden retrospektiv alle Patientin über das RIS identifiziert, welchen in der Klinik für Neuroradiologie Magdeburg ein Flow Diverter implantiert wurde. Der Betrachtungszeitraum reichte von der ersten Flow Diverter Behandlung in Magdeburg im November 2009 bis zum Oktober 2018. Als Ausschlusskriterium dienten lediglich fehlende Aufzeichnungen zur Flow Diverter Anlage.

2.2. Klinische Parameter

Die erfassten klinischen Parameter wurden den schriftlichen Befunden der ausführenden Neuroradiologen entnommen. Diese sind im RIS des Klinikums hinterlegt und konnten über das PACS eingesehen werden. Um den klinischen Verlauf beurteilen zu können wurden folgende Parameter erfasst:

- Allgemeine Patientendaten:
Alter, Geschlecht
- Klinische Angaben:
Relevante Vorerkrankungen, Symptome durch das Aneurysma
- Klinischer Verlauf:
Zeitspanne bis zur letzten DSA- Untersuchung, Zeitspanne bis zur letzten Kontrolluntersuchung, Symptome nach Flow Diverter Behandlung
- Pharmakotherapie:
Heparinisierung während des Eingriffs, Medikamente zur Plättchenhemmung, Dauer der dualen Plättchenhemmung, laborchemische Wirksamkeitstestung der dualen Plättchenhemmung
- Angaben zum Aneurysma:
Lokalisation, Morphologie, Größe, Rupturstatus, abgehende Äste, Perfusion aus dem Aneurysma abgehender Äste, Vorbehandlung, Größe des Aneurysmasacks, Dauer bis zum kompletten Verschluss
- Angaben zum Flow Diverter:
Firma, Länge, Durchmesser, Anzahl
- Angaben zur Intervention:
Technische Probleme und Behebung dieser, zusätzliches Coiling oder Stenting, Durchleuchtungsdauer, Detektordosis.

2.3. Neuroradiologische Parameter

Zusätzlich zu den schriftlichen Befunden wurden die mit Flow Diverter behandelten Aneurysmen in den DSA Bildern der Anlage-Intervention und der letzten Follow-up Untersuchung beurteilt. Zur besseren Objektivierbarkeit wurden die zwei folgenden Scores zum Aneurysmaverschluss verwendet:

2.3.1. O’Kelly-Marotta Grading Scale

Der 2010 vorgestellte O’Kelly-Marotta Grading Scale wurde eigens für die angiographische Beurteilung von Aneurysmen entwickelt, die mit Flow Divertern behandelt wurden (Siehe Abbildung 9). Er umfasst zwei Achsen, auf denen jeweils Werte von A bis D bzw.

1 bis 3 vergeben werden. Zur Erhebung des Scores werden DSA Aufnahmen bis in die venöse Phase der Kontrastmittelfüllung benötigt [57].

Eine Achse beschreibt die Füllung des Aneurysmas mit Kontrastmittel nach Implantation des Flow Diverters mit Werten von A bis D:

- „A“ bedeutet vollständige Füllung des Aneurysmas mit Kontrastmittel
- „B“ bedeutet unvollständige Füllung des Aneurysmas mit Kontrastmittel zwischen 5 % und 95 % der Füllung vor der Intervention
- „C“ bedeutet eine Restfüllung am Aneurysmahals mit weniger als 5 % Füllung verglichen mit der Füllung präinterventionell
- „D“ bedeutet keine Füllung des Aneurysmas mit Kontrastmittel.

Die zweite Achse beschreibt den Grad der Stase des Kontrastmittels im Aneurysma mit Zahlen von 1 bis 3:

- „1“ bedeutet Auswaschung des Kontrastmittels vor der kapillären Phase
- „2“ bedeutet Auswaschung des Kontrastmittels vor der venösen Phase
- „3“ bedeutet eine Stase des Kontrastmittels bis in die venöse Phase.

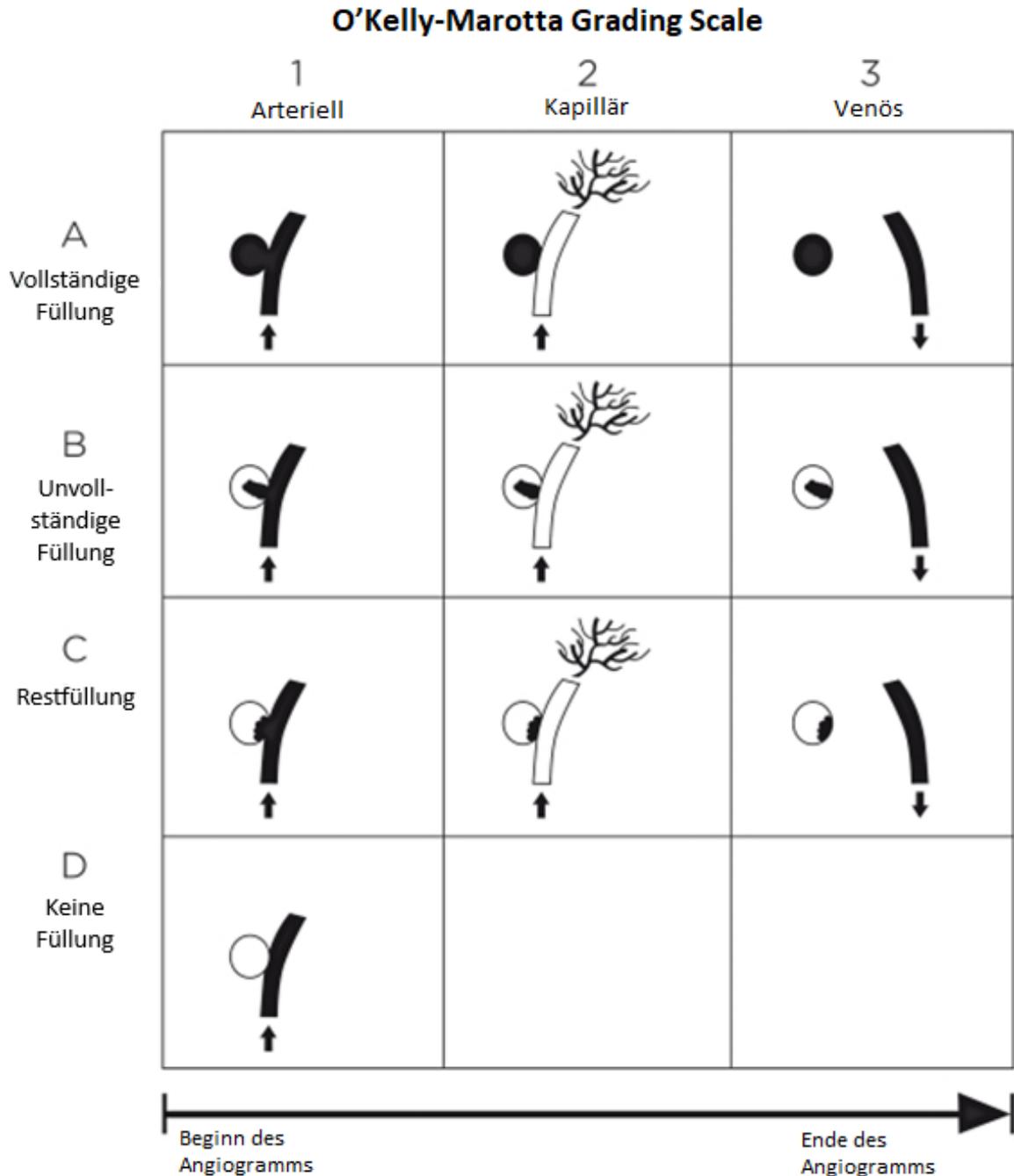


Abbildung 9: O'Kelly-Marotta Grading Scale [57] (Bearbeitet von Götz, N. 2022)
 X-Achse: Phase des Angiogramms, Y- Achse: Füllung des Aneurysmas

2.3.2. Kamran Byrne Grading Scale

Um die angiographischen Besonderheiten der Beurteilung von mit Flow Diverter behandelten Aneurysmen zu berücksichtigen, wurde 2011 der Kamran-Byrne Scale vorgestellt. Er trägt der Tatsache Rechnung, dass nach Flow Diverter Implantation das Aneurysma nicht sofort oder zeitnah, sondern über den Verlauf mehrerer Wochen thrombosierte.

Deshalb verwendet er vier, statt vorher beim Coiling üblichen drei Kategorien, um die Kontrastmittelfüllung des Aneurysmas zu beschreiben und den Verlauf der Thrombosierung besser darzustellen. Zudem beschreibt er auf seiner zweiten Achse die Durchgängigkeit des Trägergefäßes, um eine In-Stent-Stenose durch Thrombosierung oder Intima-Hyperplasie darzustellen.

Da die Indikation für einen Flow Diverter oft ein fusiformer Aufbau des Aneurysmas ist, besitzt der Kamran-Byrne-Scale zusätzliche Kriterien, um solche Aneurysmen ebenfalls objektiv beurteilen zu können. Die Achsen des Kamran-Byrne-Scale sind in folgenden Abbildungen dargestellt:

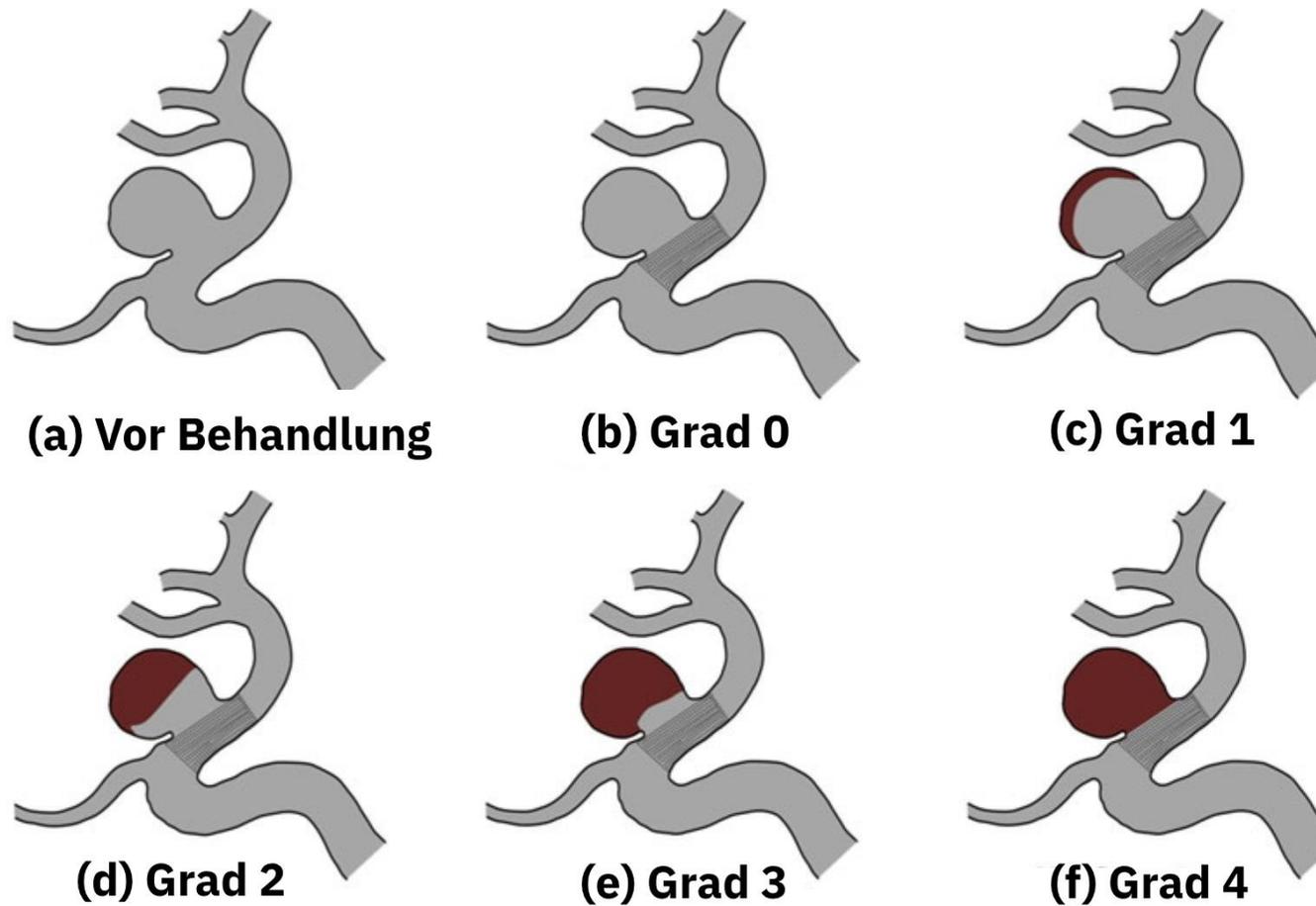


Abbildung 10: Kamran Byrne Scale für sakkuläre Aneurysmen [58, S. 503] (Bearbeitet von Götz, N. 2022)

(a) Vor Behandlung, (b) – (f) nach Behandlung, (b) keine Änderung in der Füllung, (c) jegliche Änderung der Füllung mit >50 % Restfüllung, (d) <50 % Restfüllung, (e) <50 % Restfüllung und Füllung begrenzt auf eine Region, welche kleiner als der ursprüngliche Aneurysmahals ist, (f) vollständig verschlossenes Aneurysma mit durchgängigem Trägergefäß

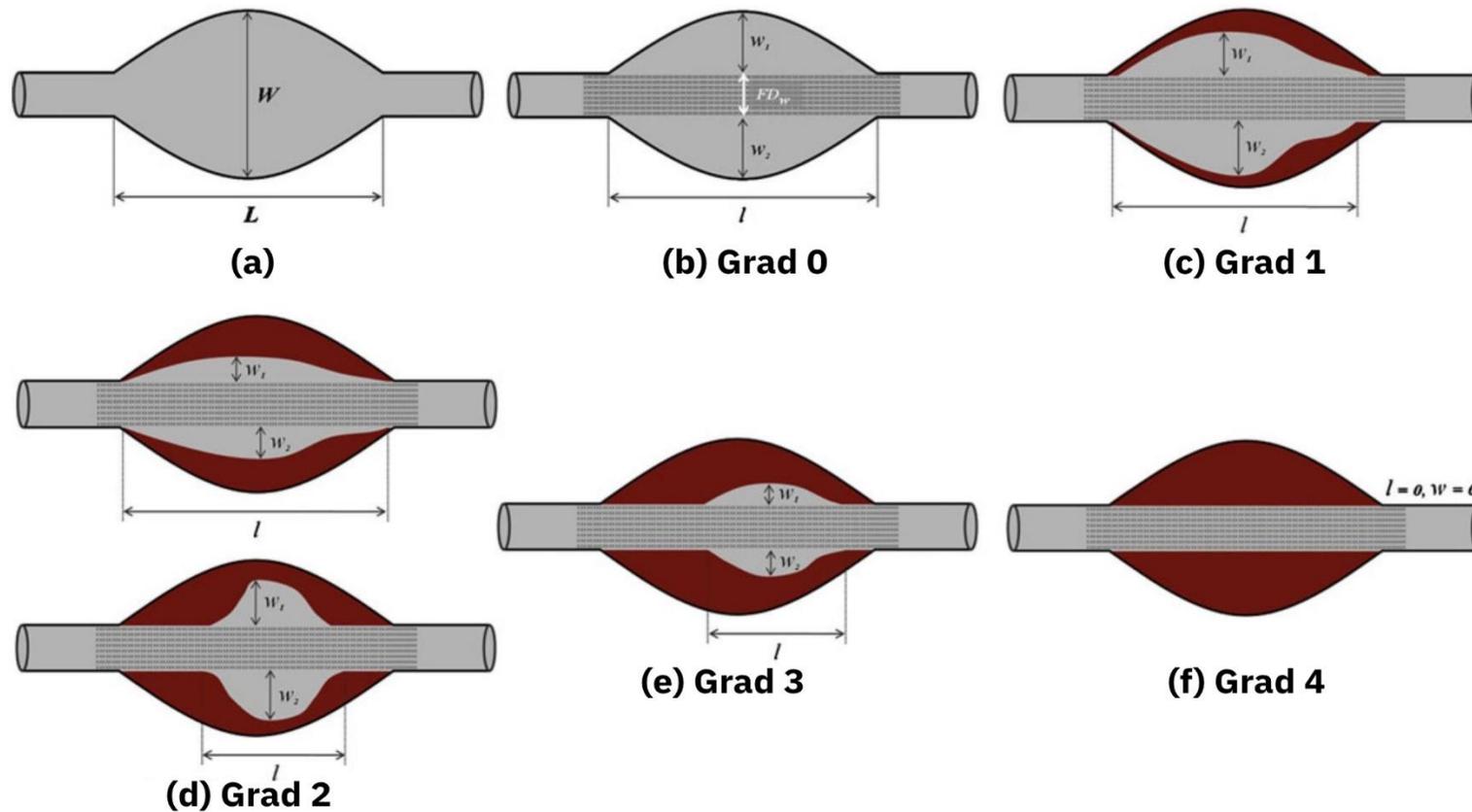


Abbildung 11: Kamran Byrne Scale für fusiforme Aneurysmen [58, S. 504] (Bearbeitet von Götz, N. 2022)

Länge (L) und Breite (W) des Aneurysmas werden vor der Behandlung gemessen. Nach der Implantation des Flow Diverters wird die Breite der Kontrastmittelfüllung (w) auf beiden Seiten des Flow Diverters gemessen (w_1, w_2). Zudem wird die Breite des Flow Diverters (FDw), sowie die Länge der Kontrastmittelfüllung (l) am Punkt der Maximalen Füllung gemessen.

(a) Vor Behandlung, (b) - (f) nach Behandlung, Grad 0 (b) keine messbare Änderung der Restfüllung, Grad 1 (c) Restfüllung $>50\%$ der ursprünglichen Füllungslänge (L) und -breite (W), Grad 2 (d) Restfüllung $<50\%$ der ursprünglichen Füllungslänge (L) oder -breite (W), Grad 3 (e) Restfüllung $<50\%$ der ursprünglichen Füllungslänge (L) und -breite (W), Grad 4 (f) vollständiger Verschluss des Aneurysmas mit Wiederherstellung der ursprünglichen Gefäßarchitektur

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

In die Studie wurden 65 Eingriffe an 60 Patienten eingeschlossen, denen in der Klinik für Neuroradiologie Magdeburg ein Flow Diverter implantiert wurde. Fünf Patienten wurden zweimal behandelt. Die Patienten waren beim Eingriff zwischen 28 und 88 Jahren alt (Median: 57 Jahre; Mittelwert 59,3), 41 waren weiblich (63,1 %), 24 männlich (36,9 %). Aufgeteilt nach Geschlechtern betrug das Mediane Alter 58 Jahre (Mittelwert: 60,4) für Frauen und 53 Jahre (Mittelwert: 57,3) für Männer, wobei dieser Unterschied laut Mann-Whitney-Test keine Signifikanz aufwies ($p=0,239$).

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum durch DSA Untersuchungen lag bei 338 Tagen.

3.2. Aneurysmen

Es wurden insgesamt 75 Aneurysmen mit Flow Divertern behandelt.

57 der Aneurysmen waren in der Arteria carotis interna (ACI) lokalisiert (76,0 %), sieben in der Arteria vertebralis (9,3 %) und vier in der Arteria basilaris (5,3 %), vier am Confluentens der Vertebralarterien (5,3 %). Jeweils ein Aneurysma wurde in den Arteriae cerebri anterior, cerebri posterior und communicans posterior behandelt. Damit befanden sich 77,3 % der Aneurysmen im vorderen und 21,3 % im hinteren Stromgebiet. Das Aneurysma in der A. communicans posterior wurde keinem Stromgebiet zugerechnet. Die Lokalisation der Aneurysmen wurde grafisch in Abbildung 12 dargestellt, Tabelle 1 zeigt die prozentuale Verteilung.

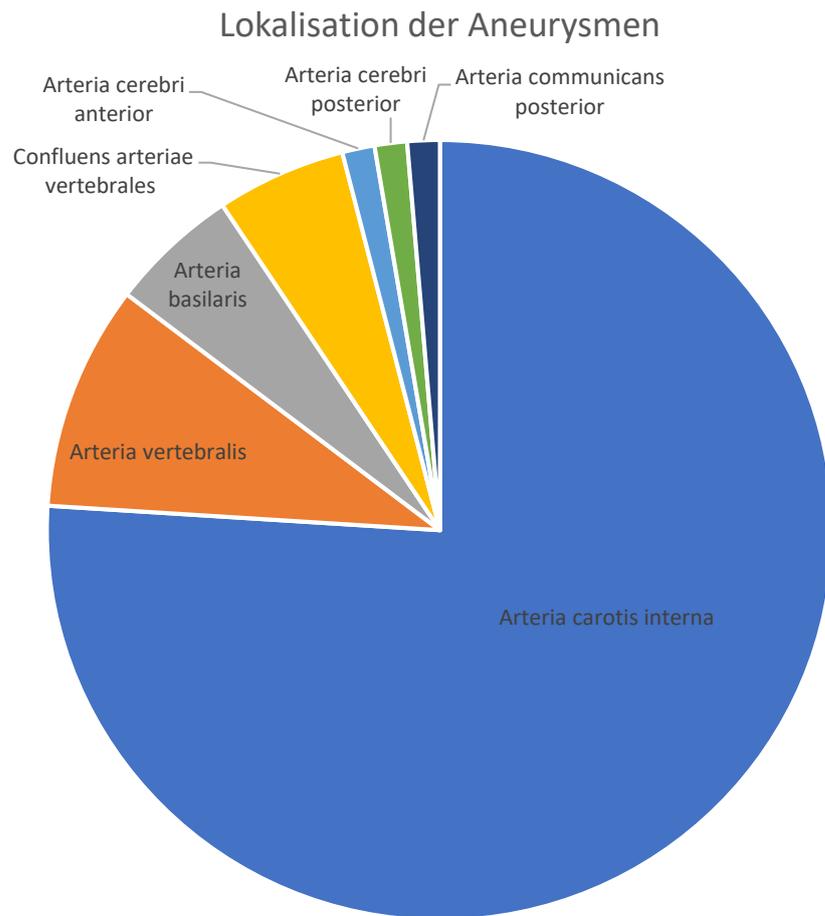


Abbildung 12: Lokalisation der Aneurysmen

	Anzahl	Prozentualer Anteil
Arteria carotis interna	57	76 %
Arteria vertebralis	7	9 %
Arteria basilaris	4	5 %
Confluens arteriae vertebrales	4	5 %
Arteria cerebri anterior	1	1 %
Arteria cerebri posterior	1	1 %
Arteria communicans posterior	1	1 %
Gesamt	75	100 %

Tabelle 1: Lokalisation der Aneurysmen

Die Größe der Aneurysmen betrug, bestimmt durch den maximalen Durchmesser des Aneurysmasacks, durchschnittlich 12,4 mm ($\pm 1,6$ mm), Range 1,5 mm – 73 mm. Bei vorbehandelten Aneurysmen wurde die Größe des noch perfundierten Bereichs verwendet.

Um eine bessere Vergleichbarkeit herzustellen, wurden die Aneurysmen, gemäß der in der Literatur vorherrschenden Kategorien, in kleine (< 10 mm), große (≥ 10 mm und ≤ 25 mm) und Riesenaneurysmen (> 25 mm) unterteilt. Die Verteilung ist in Tabelle 2 dargestellt.

	Anzahl	Prozentualer Anteil
Kleine Aneurysmen	42	56,0 %
Große Aneurysmen	25	33,3 %
Riesenaneurysmen	8	10,7 %
Gesamt	75	100,0 %

Tabelle 2: Größe der Aneurysmen

Morphologisch konnten 45 (60,0 %) den sakkulären und 12 (16,0 %) den fusiformen Aneurysmen zugerechnet werden. Bei 18 Aneurysmen (24,0 %) war keine Zuordnung zu einem Typ möglich.

Bei elf der 65 Eingriffen (17 %) wurden die Aneurysmen mit Stents, Coils oder einem Flow Diverter vorbehandelt. Bei 54 Eingriffen (83 %) war der Flow Diverter die primäre Behandlungsmethode. Einen Überblick über die Vorbehandlungen gibt Tabelle 3.

	Anzahl	Prozentualer Anteil
Keine	54	83,0 %
Coil	6	9,2 %
Stent	3	4,6 %
Flow Diverter	1	1,5 %
Flow Diverter und Coil	1	1,5 %
Gesamt	65	100 %

Tabelle 3: Vorbehandlung der Aneurysmen

3.3. Eingriff

3.3.1. Symptome vor Eingriff

Es wurden insgesamt 75 Aneurysmen mit 82 Flow Divertern behandelt. Bei 14 Patienten waren die Aneurysmen Zufallsbefunde und somit asymptomatisch. 14 der Eingriffe (21,5 %) wurden an einem bereits rupturierten Aneurysma durchgeführt. 22 Patienten stellten sich mit rein neurologischen Symptomen vor, vier wurden aufgrund einer Megadolichobasilaris, einer langstreckigen Erweiterung der A. basilaris, behandelt. In Tabelle 4 findet sich eine Übersicht über die durch die Aneurysmen verursachten Symptome.

	Anzahl	Prozentualer Anteil
Keine Symptome	14	21,5 %
Neurologische Symptome	21	32,3 %
Subarachnoidalblutung	15	23,1 %
Megadolichobasilaris	4	6,2 %
Sonstige	3	4,6 %
Keine Angaben	8	12,3 %
Gesamt	65	100 %

Tabelle 4: Durch Aneurysmen verursachte Symptome

Bei fünf der Eingriffe lag die Ruptur des Aneurysmas schon einige Zeit zurück, weshalb die Anzahl der wegen akuter Ruptur behandelten Aneurysmen sich auf zehn (15,4 %) beläuft.

3.3.2. Verwendete Hersteller

Es wurden in 63 Eingriffen 80 Flow Diverter implantiert, was einem Durchschnitt von 1,27 Flow Divertern pro Eingriff entspricht. Bei zwei Eingriffen waren keine Angaben über die Anzahl der implantierten Flow Diverter vermerkt, weshalb sie hier nicht berücksichtigt werden. Die Verteilung der verwendeten Flow Diverter ist in Abbildung 13 dargestellt.

Verwendete Flow Diverter

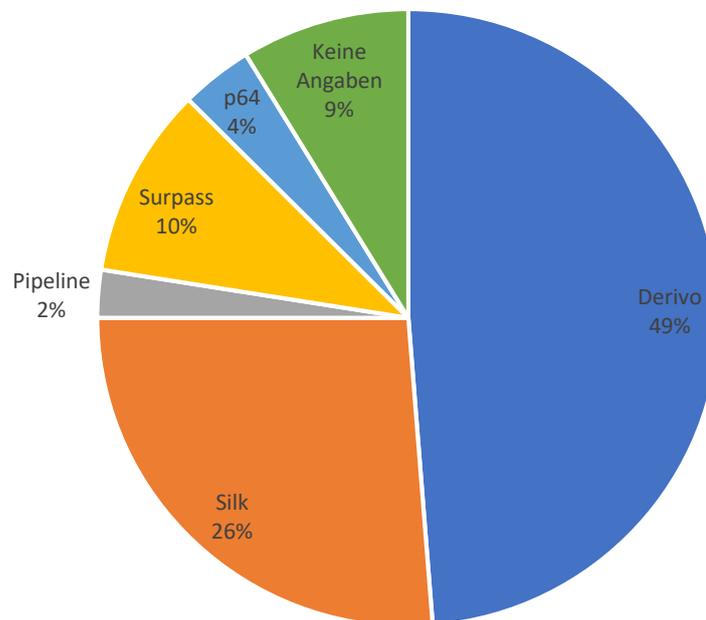


Abbildung 13: Verwendete Flow Diverter

3.3.3. Zusätzliche Maßnahmen während des Eingriffs

Aufgrund unzureichenden Aneurysmaverschlusses, der Größe des Aneurysmas oder zur Schienung waren bei 17 der 65 Eingriffe (26,2 %) zusätzlich zum Flow Diverter die Verwendung eines Coils, eines Stents oder beides nötig.

Elf Patienten wurden während des Eingriffs mit einem oder mehreren Coils versorgt, drei erhielten einen oder mehrere, bei zweien wurden Coils und Stents eingesetzt.

Von 14 Eingriffen, bei denen zusätzliche Stents und/oder Coils eingesetzt wurden, waren neuroradiologische Verlaufskontrollen verfügbar. Hier zeigten elf einen kompletten oder fast kompletten Verschluss (OKM C oder D bzw. KBS 3 oder 4) des Aneurysmas (78,6 %).

Bei sechs der 16 Patienten (37,5 %) traten im Verlauf klinisch relevante Komplikationen auf, wovon vier thrombembolische Ereignisse oder Stenosen, vier neurologische Symptome ohne Korrelat in der Bildgebung, zwei Reperfusionen des Aneurysmas, einer eine Blutung und vier sonstige Komplikationen erlitten.

3.3.4. Komplikationen während des Eingriffs

Es konnten von 63 Eingriffen schriftliche Befunde zu den Eingriffen ausgewertet werden. Dabei wurde in 53 Fällen (84,1 %) keine Komplikation im Befund erwähnt, weshalb der Eingriff als komplikationslos gewertet wurde.

In den übrigen 15,9% der Fälle wurden arterielle Gefäßverschlüsse, Dissektionen und Gefäßspasmen beschrieben. Die Verteilung dieser Komplikationen ist in Abbildung 14 dargestellt.

Komplikationen während des Eingriffs

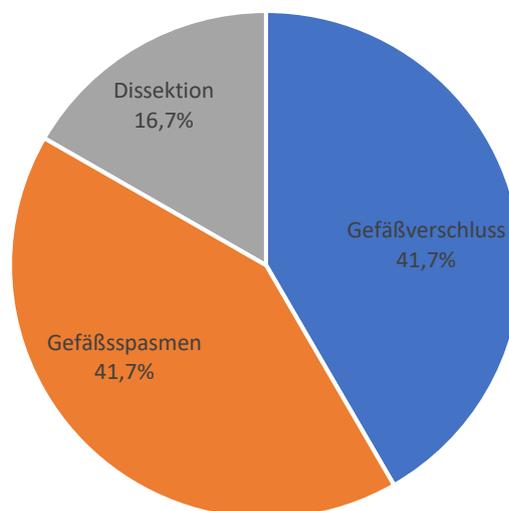


Abbildung 14: Komplikationen während des Eingriffs

3.3.5. Technische Komplikationen

Bei Anlage der Flow Diverter wurden mehrere technische Komplikationen beobachtet. Zu diesen wurden unvollständige Entfaltung, Dislokation, Verkürzung des Flow Diverter, unvollständige Wandadhärenz, unzureichende Verkürzung des Flow Diverter und Abknicken des Flow Diverter gezählt. Es konnten bei 63 Eingriffen Angaben zu technischen Komplikationen ausgewertet werden.

Bei 80 eingesetzten Flow Divertern kam es 29 Mal zu einem oder mehreren technischen Problemen (36,3 %). Bei den 29 betroffenen Eingriffen hatten diese Komplikationen unterschiedliche klinische Relevanz. Die Häufigkeit ist in Abbildung 15 dargestellt.

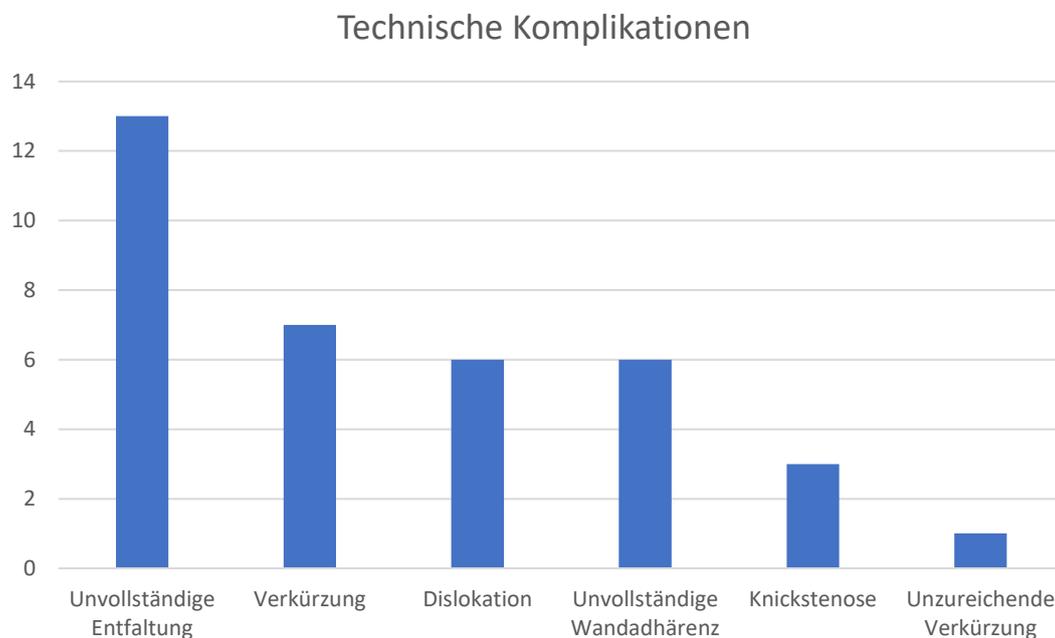


Abbildung 15: Technische Komplikationen

Bei 20 der betroffenen Eingriffe (69,0 %) konnten die technischen Probleme behoben werden oder wurden als nicht klinisch relevant eingestuft. Somit traten bei neun von 63 Eingriffen nicht behebbare technische Komplikationen auf, was einer technischen Komplikationsrate von 14,3 % entspricht.

Die Anzahl der verwendeten Flow Diverter und die Anzahl der bei diesen Flow Divertern aufgetretenen Komplikationen ist in Tabelle 5 dargestellt.

	Anzahl	Anzahl Komplikationen	Prozent
Derivo	39	12	31 %
Silk	21	8	38 %
Surpass	8	3	37,5 %
P64	3	2	67 %
Pipeline	2	1	50 %

Tabelle 5: Technische Komplikationen und Hersteller

3.4. Komplikationen im Verlauf

Folgende Gruppen von Komplikationen wurden nach der Anlage der Flow Diverter beobachtet:

- Thrombembolische Ereignisse
- Hämodynamisch relevante In-Stent-Stenosen (Siehe in Abbildung 16)
- Blutungen
- Neurologische Symptome ohne radiologisches Korrelat
- Reperfusion des Aneurysmas
- Sonstige Komplikationen (Endoleak, „Aneurysmatische Aussackung“, Liquorauftau, Hämatom, Hydrozephalus, Fistel, Exophtalmus).

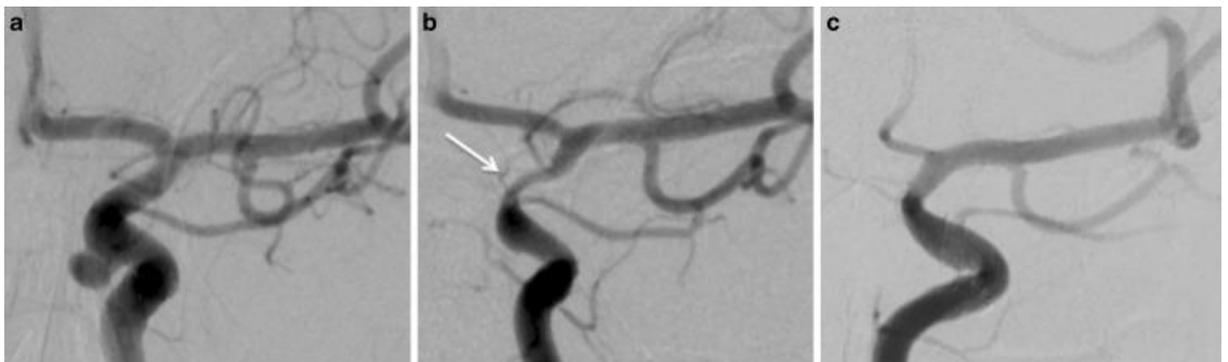


Abbildung 16: In-Stent-Stenose [59]

(a) Behandlung eines Aneurysmas der ACI mittels eines Flow Diverters. (b) Ein Verlaufsangiogramm nach vier Monaten zeigt eine ausgeprägte In-Stent-Stenose (weißer Pfeil). Es folgte eine Ballonangioplastie. (c) In einer Verlaufsangio-Kontrolle nach 12 Monaten stellt sich eine leichte verbliebene Stenose ohne Flusslimitation dar.

Der Schweregrad reichte hierbei von nicht behandlungsbedürftigen Hämatomen an der Einstichstelle des Katheters oder passagerem Schwindel bis zu Hirnstamminfarkt mit anschließender Tetraparese und Tod.

Insgesamt wurden, ohne Berücksichtigung des Schweregrads, bei 34 der 65 Eingriffen (52,3 %) im Verlauf Komplikationen beobachtet, welche in Tabelle 6 dargestellt sind.

	Anzahl	Anteil an allen Eingriffen
Thrombembolische/ischämische Ereignisse	15	23,1 %
Neurologische Symptome	6	9,2 %
Blutungen	5	7,7 %
Hämodynamisch relevante In-Stent-Stenosen	4	6,2 %
Reperfusion	4	6,2 %
Sonstige	8	12,3 %

Tabelle 6: Komplikationen im Verlauf

3.4.1. Thrombembolische und ischämische Komplikationen

Zu den thrombembolischen Komplikationen wurden hämodynamisch bedingte Ischämien und arterielle Verschlüsse gezählt, welche in einer der Follow-up Untersuchungen nachgewiesen wurden. Sie traten bei 15 von 65 Eingriffen auf (23,1 %).

In sechs der 15 Fälle (40,0 %) erfolgte eine dokumentierte Testung der postinterventionell verabreichten dualen Plättchenhemmung, die deren Wirksamkeit bestätigte. Dies ist vergleichbar mit der Rate an wirksamen Testungen in der Gruppe ohne thrombembolische und ischämische Ereignisse (48,0 %).

Der zeitliche Verlauf der thrombembolischen und ischämischen Ereignisse ist Abbildung 17 zu entnehmen.

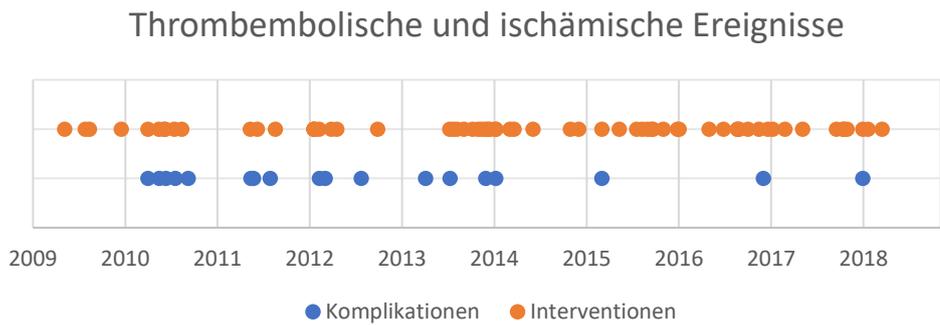


Abbildung 17: Anzahl der Eingriffe sowie thrombembolische und ischämische Ereignisse im zeitlichen Verlauf

Hier zeigt sich eine Häufung thrombembolischer Ereignisse um den Jahreswechsel 2010/2011 sowie eine Abnahme nach 2014 trotz Zunahme der Eingriffszahl.

Die Anzahl der Eingriffe mit Verwendung von Flow Divertern einer Firma und die Häufigkeit thrombembolischer Ereignisse werden in Tabelle 7 dargestellt.

	Anzahl Eingriffe	Anzahl thrombembolischer Komplikationen	Prozent
Derivo	31	2	6,5 %
Silk	16	10	62,5 %
Surpass	5	1	20,0 %
P64	3	0	0 %
Pipeline	2	0	0 %
Keine Angaben	8	2	20,0 %

Tabelle 7: Thrombembolische Komplikationen

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit thrombembolischer und ischämischer Ereignisse zwischen den verwendeten Firmen (Fisher Test, $p = 0,000294$).

3.4.2. Blutungen

Bei 5 der 65 Eingriffen (7,7 %) traten im Verlauf zerebrale Blutungen auf, welche sich sowohl als Subarachnoidal- als auch als Parenchymlutungen manifestierten.

Von diesen Patienten war bei einem die Behandlungsindikation eine bereits stattgehabte zerebrale Blutung, ein weiterer litt unter Megadolichobasilaris. Drei der Blutungen traten noch am Tag der Intervention oder am Folgetag auf, die anderen jeweils sieben und elf Tage nach der Intervention.

3.4.3. Neurologische Komplikationen ohne radiologisches Korrelat

Neurologische Symptome, für die sich in der darauffolgenden Bildgebung kein Korrelat finden ließ, wurden gesondert von den restlichen Komplikationen untersucht. Diese traten bei 6 von 65 Eingriffen im Verlauf auf (9,2 %).

3.4.4. Komplikationen im zeitlichen Verlauf

Folgendes Diagramm zeigt die Verteilung der Komplikationen im zeitlichen Verlauf. Da der maximale Nachbeobachtungszeitraum 2372 Tage betrug und die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit der Flow Diverter Anlage bei derart späten Komplikationen gering ist, sind lediglich die Komplikationen der ersten 650 Tage nach Intervention dargestellt.

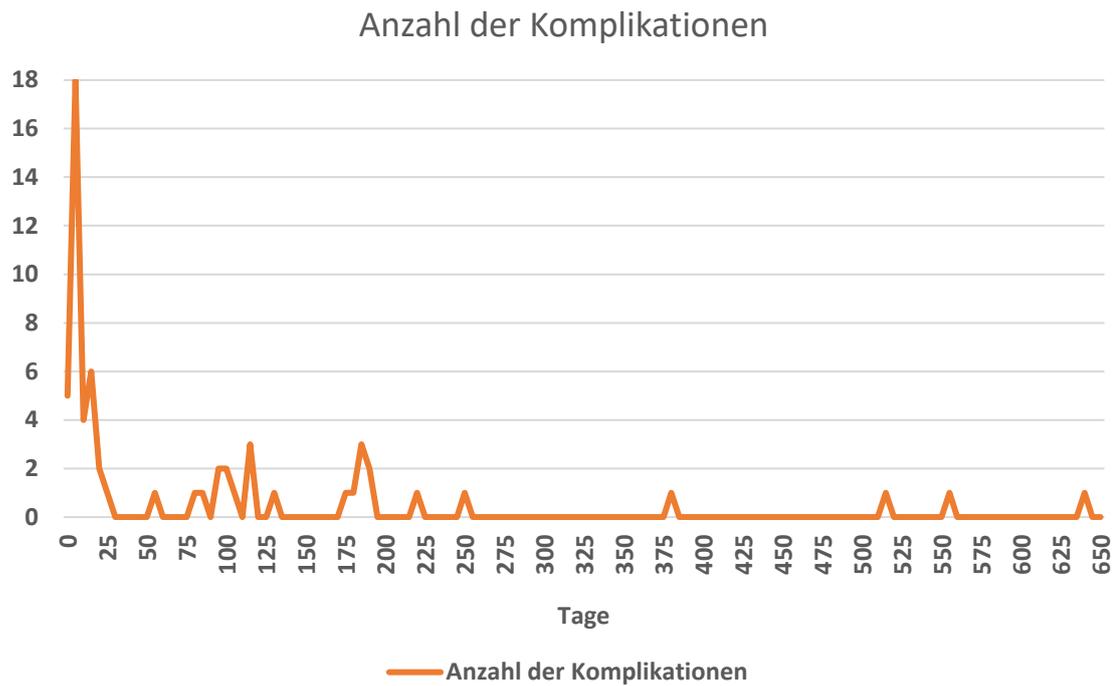


Abbildung 18: Komplikationen im zeitlichen Verlauf

80 % der Komplikationen ereigneten sich in den ersten 185 Tagen nach der Intervention, innerhalb von 515 Tagen waren 90 % der Komplikationen bereits geschehen.

In folgendem Diagramm können die Komplikationen in der frühen Phase nach der Intervention betrachtet werden.

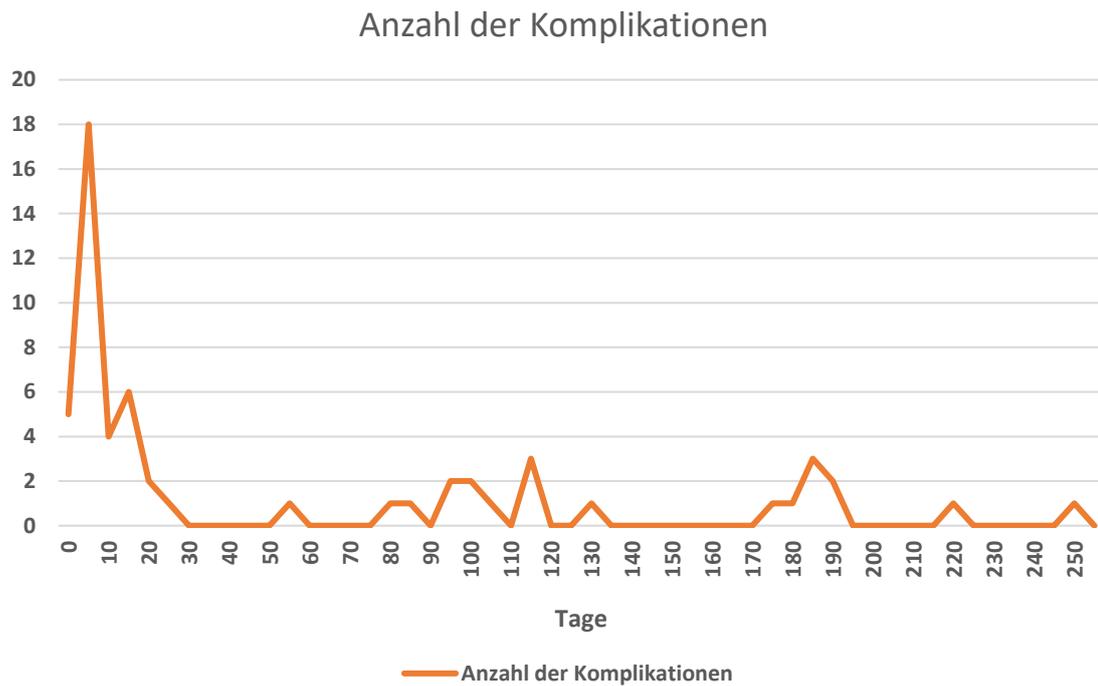


Abbildung 19: Komplikationen im zeitlichen Verlauf - frühe Komplikationen

Es zeigt sich eine deutliche Häufung an Komplikationen innerhalb der ersten 20 Tagen nach der Intervention. In den ersten 10 Tagen kam es bei 60 auswertbaren Eingriffen 27 Mal zu komplikativen Ereignissen verschiedener Schwere.

3.5. Aneurysmaverschluss

Es konnte bei 63 von 65 Eingriffen sowohl der O’Kelly Marotta als auch der Kamran Byrne Scale direkt nach der Anlage der Flow Diverter erhoben werden. In diesen Eingriffen wurden insgesamt 74 Aneurysmen behandelt. Bei 61 Eingriffen waren Kontroll-DSA Untersuchungen verfügbar, wovon bei 58 Eingriffen ebenfalls beide Scores erhoben werden konnten. Hierbei wurden insgesamt 68 behandelte Aneurysmen nachbeobachtet.

Insgesamt zeigte sich bei 60,3 % der Aneurysmen im Verlauf ein kompletter Verschluss des Aneurysmalumens. Die Zeit bis zur ersten, einen kompletten Verschluss zeigenden DSA Untersuchung betrug durchschnittlich 228,6 Tage.

3.5.1. O’Kelly-Marotta Score

Die Ergebnisse des O’Kelly Marotta Scores (OKM) am Tag der Flow Diverter Anlage sind in Tabelle 8 dargestellt (Erklärung des OKM-Scores siehe Kapitel 2.3.1).

	1	2	3
A	6	10	14
B	5	3	28
C	0	1	2
D	5		

Tabelle 8: OKM nach der Intervention

Direkt nach der Intervention waren 6,8 % der Aneurysmen bereits komplett verschlossen (D), 10,8 % der Aneurysmen waren ganz oder fast ganz verschlossen (C1-3 oder D).

Per DSA durchgeführte Verlaufskontrollen waren bei 61 der 65 Eingriffen verfügbar, wovon bei 58 Eingriffen Scores für die behandelten Aneurysmen erhoben werden konnten. Hierbei wurden insgesamt 68 behandelte Aneurysmen nachbeobachtet.

Bei den jüngsten per DSA durchgeführten Verlaufskontrollen verteilten sich die nach dem O’Kelly-Marotta-Scale vergebenen Scores wie in Tabelle 9 dargestellt.

	1	2	3
A	0	0	1
B	3	3	7
C	3	5	5
D	41		

Tabelle 9: OKM im Verlauf

Demnach waren 60,3 % der Aneurysmen komplett verschlossen (D) verschlossen und 79,4 % waren komplett oder fast komplett verschlossen (C1-3 oder D).

Kontrastmittelstase

Bei 44 Aneurysmen wurde am Tag der Flow Diverter Anlage ein OKM Score von 3 vergeben, d.h. das Kontrastmittel verblieb bis zur venösen Phase oder darüber hinaus im Aneurysma. Von 43 Aneurysmen waren Verlaufskontrollen verfügbar, wovon im Verlauf 24 einen vollständigen Verschluss des Aneurysmas (55,8 %) zeigten. Ganz oder fast ganz

(OKM Score C1-3 oder D) verschlossen waren 34 der behandelten Aneurysmen (79,1 %). Dieses Ergebnis ist sogar geringer als die Verschlussrate ohne Zuhilfenahme der Kontrastmittelstase die 60,3 % für kompletten Verschluss (OKM Score D) und 79,4 % für kompletten oder fast kompletten Verschluss (OKM Score C1-3 oder D) betrug.

Bei elf Aneurysmen wurden am Tag der Flow Diverter Anlage ein OKM Score von 1 vergeben, d.h. das Kontrastmittel wurde bereits in der arteriellen Phase wieder aus dem Aneurysma ausgewaschen. Bei neun dieser Aneurysmen waren Verlaufskontrollen vorhanden, bei denen sieben einen kompletten Verschluss des Aneurysmas zeigten (77,8 %). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 20 dargestellt.

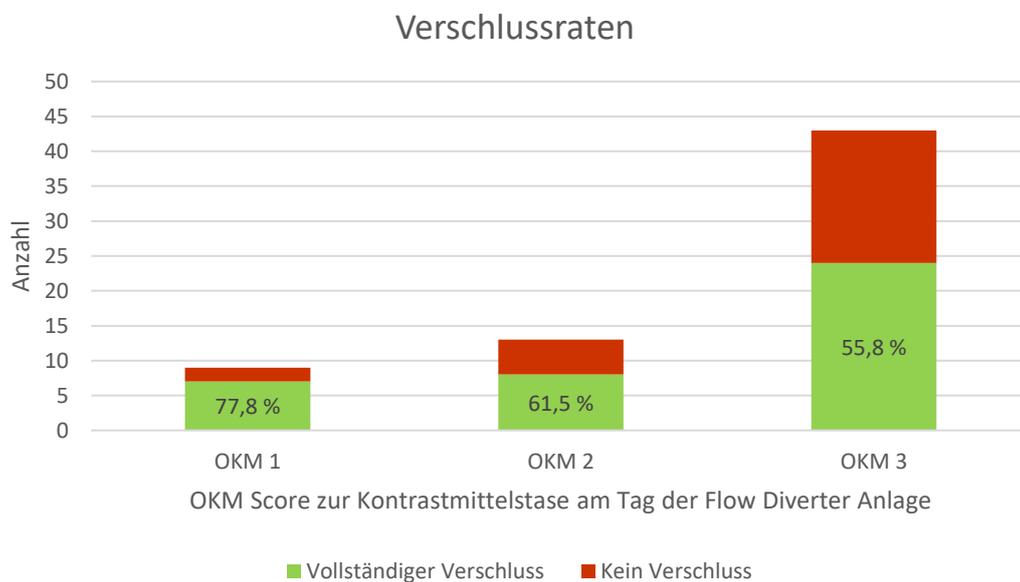


Abbildung 20: Kontrastmittelverhalten am Tag der Flow Diverter Anlage und Verschlussraten im Verlauf

3.5.2. Kamran Byrne Score

Die Ergebnisse des Kamran Byrne Scores am Tag der Flow Diverter Anlage sind in Tabelle 10 dargestellt:

	A	B	C
0	29	0	0
1	23	0	0
2	15	0	0
3	2	0	0
4	5	0	0

Tabelle 10: KBS nach der Intervention

Die Buchstaben A, B und C geben den Grad der In-Stent-Stenose an. Da am Tag der Flow Diverter Anlage noch keine Stenosen vorliegen können, wurden die Buchstaben B und C nicht vergeben. Nach der Intervention waren laut dem Kamran Byrne Grading Scale bei 6,8 % der Patienten die Aneurysmen komplett verschlossen (A-C 4), bei 9,5 % waren sie komplett oder fast komplett verschlossen (A-C 4 oder A-C 3).

Die nach dem Kamran-Byrne-Grading-Scale vergebenen Scores bei den Verlaufskontrollen verteilen sich gemäß Tabelle 11.

	A	B	C
0	1	0	0
1	4	1	0
2	7	0	0
3	14	0	0
4	33	8	0

Tabelle 11: KBS im Verlauf

Nach diesem Scale waren ebenfalls 60,3 % der Aneurysmen komplett verschlossen (4 A-C), 80,9 % waren komplett oder fast komplett verschlossen (4 A-C oder 3 A-C). 91,2 % der behandelten Aneurysmen waren zu > 50 % verschlossen (4 A-C, 3 A-C oder 2 A-C) und 8,8 % zu weniger als 50 % (1 A-C). Bei nur einem Aneurysma (1,5 %) zeigte sich in der Verlaufskontrolle kein Effekt der Behandlung (0 A-C)

3.5.3. Aneurysmaverschluss in Abhängigkeit des Scores am Anlagetag

Um zu überprüfen, inwieweit sich aus dem Grad des Verschlusses am Tag der Flow Diverter Implantation Aussagen über die Verschlussraten der Aneurysmen im Verlauf treffen lassen, wurde der Kamran Byrne Scale verwendet. Dieser bietet im Gegensatz zum

O'Kelly Marotta Scale fünf verschiedene Kategorien, die den Verschluss des Aneurysmas beschreiben, und lässt so präzisere Aussagen zu.

Die Verschlussraten der Aneurysmen im Verlauf, getrennt nach Kamran Byrne Score am Tag der Flow Diverter Anlage, sind in Abbildung 21 dargestellt.

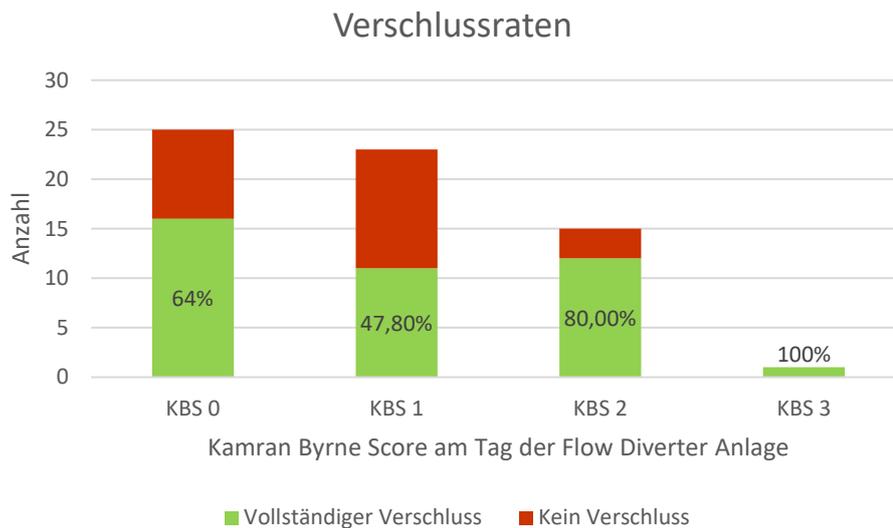


Abbildung 21: Verschlussraten im Verlauf, getrennt nach Kamran Byrne Score am Tag der Flow Diverter Anlage

3.5.4. Aneurysmaverschluss in Abhängigkeit der Größe

Die Auswertung der Patientendaten kam zu dem Ergebnis, dass in der Gruppe der kleinen Aneurysmen (< 10 mm) 31 von 42 Aneurysmen (73,8 %) einen kompletten oder fast kompletten Verschluss (OKM C oder D bzw. KBS 3 oder 4) im Verlauf aufwiesen, komplett verschlossen waren 28 von 42 (66,7 %).

In der Gruppe der großen Aneurysmen (≥ 10 mm und ≤ 25 mm) konnte im Verlauf bei 17 von 25 Aneurysmen (68,0 %) ein kompletter oder fast kompletter Verschluss (OKM C oder D bzw. KBS 3 oder 4) beobachtet werden, 9 von 25 waren komplett verschlossen (36,0 %).

Bei den Patienten mit intrazerebralen Riesenaneurysmen (> 25 mm) zeigte sich in sechs von acht Fällen (75 %) das Aneurysma im Verlauf ganz oder fast ganz verschlossen (OKM C oder D bzw. KBS 3 oder 4). Zusätzlich wurde in einem Fall das Aneurysma im KBS mit 3, im OKM jedoch mit B bewertet. Da eine Beschränkung der Restperfusion auf einen

Teil, der kleiner als der Hals des Aneurysmas ist, ebenfalls als fast vollständige Okklusion gewertet werden muss, beläuft sich die Rate der fast verschlossenen Riesenaneurysmen auf 87,5 %. Vier von acht Riesenaneurysmen wurden komplett verschlossen (50 %).

Abbildung 22 stellt die Verschlussraten in den einzelnen Größenkategorien graphisch dar.

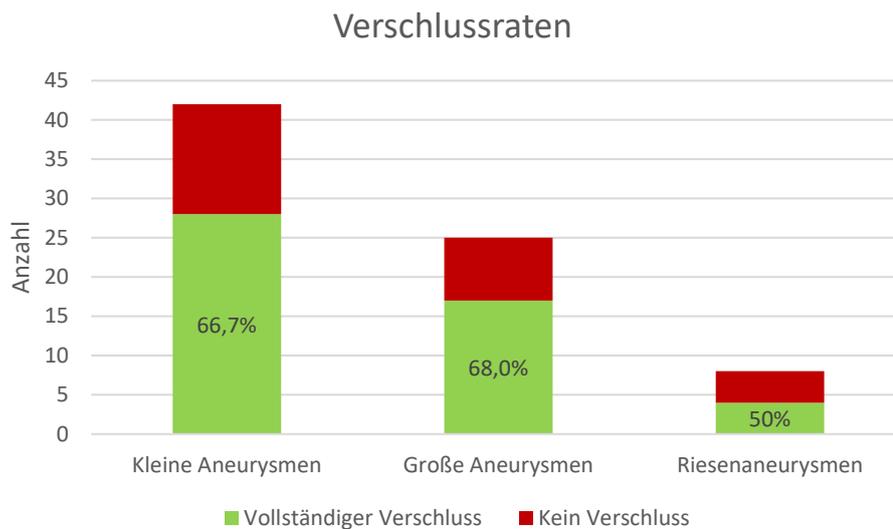


Abbildung 22: Verschlussraten nach Größe

Es bestand ein statistisch knapp signifikanter Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit des Aneurysmas zu einer der Größenkategorien und dem Aneurysmaverschluss im Verlauf ($p=0,0498$, Fisher Test)

Bei sechs Eingriffen standen zum Endzeitpunkt dieser Arbeit noch keine Verlaufskontrollen zu Verfügung oder es konnten keine Scores anhand der DSA Bilder erhoben werden.

3.5.5. Aneurysmaverschluss in Abhängigkeit des Flow Diverter Herstellers

Um einen etwaigen Unterschied in den Verschlussraten bei Flow Divertern unterschiedlicher Hersteller zu erkennen, werden in Tabelle 12 die Raten an vollständig verschlossenen Aneurysmen (OKM D) der unterschiedlichen Flow Diverter Hersteller miteinander verglichen.

	Anzahl Aneurysmen	Anzahl kompletter Verschluss	Prozentanteil
Derivo	34	20	58,8 %
Silk	17	9	52,9 %
Pipeline	2	2	100 %
Surpass	4	4	100 %
P64	3	2	66,7 %
Gesamt	61	38	62,3 %

Tabelle 12: Verschlussrate nach Flow Diverter Hersteller

Hierbei ließ sich ein Unterschied in der Verschlussrate zwischen Derivo und Silk Flow Divertern von 5,9 % feststellen, der jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,769$, Fisher-Test).

Bei 14 Patienten waren noch keine Verlaufsuntersuchungen vorhanden oder es konnten keine Scores erhoben werden.

3.5.6. Aneurysmaverschluss in Abhängigkeit der Lokalisation

Es wurden Verlaufskontrollen von 51 im vorderen und acht im hinteren Stromgebiet behandelte Aneurysmen erhoben. Ein Arteria communicans posterior Aneurysma konnte keinem der beiden Stromgebiete zugerechnet werden und wurde deshalb nicht berücksichtigt.

Von den 51 im vorderen Stromgebiet behandelten Aneurysmen zeigten sich 43 (84,3 %) im Verlauf komplett oder fast komplett verschlossen (OKM C oder D bzw. KBS 3 oder 4), 32 (62,7 %) waren komplett verschlossen (OKM D bzw. KBS 4).

Von den acht im hinteren Stromgebiet behandelten Aneurysmen waren fünf (62,5 %) im Verlauf ganz oder fast ganz verschlossen (OKM C oder D bzw. KBS 3 oder 4), vier (50,0 %) waren komplett verschlossen (OKM D bzw. KBS 4).

3.6. Betrachtung besonderer Patientengruppen

In folgendem Abschnitt werden besondere Patientengruppen wie Patienten mit rupturierten Aneurysmen oder Patienten mit bekannter Megadolichobasilaris im Hinblick auf das radiologische Ergebnis, Komplikationen im Verlauf und sonstige Parameter betrachtet.

3.6.1. Akut rupturierte Aneurysmen

Bei zehn von 65 Eingriffen (15,4 %) war eine akute Ruptur des Aneurysmas die Ursache der Behandlung. Hierbei kam es während eines Eingriffs zu Gefäßspasmen und einer Dissektion, die jedoch als hämodynamisch nicht relevant eingestuft wurde. Bei einem weiteren Eingriff kam es zur Bildung von Gefäßthromben am Stent, die nach einer Wartezeit ohne Behandlung wieder verschwanden. Zwei der Patienten erlitten nach Anlage des Flow Diverters thrombembolische Ereignisse, zwei zeigten neurologische Verschlechterungen ohne eine Ursache bildgebend ausmachen zu können. Bei einem dieser Patienten wurde 14 Tage nach Auftreten der Symptome ein Hydrozephalus diagnostiziert. Ein Patient entwickelte eine hämodynamisch relevante In-Stent-Stenose, ein weiterer einen Liquoraufstau, bei dem der Zusammenhang mit der Anlage des Flow Diverters jedoch fraglich erschien. Bei einem der zehn Patienten konnte die Blutung nicht gestillt werden, es zeigte sich in einer Kontroll-DSA-Untersuchung nach zwei Tagen eine Reperfusion des Aneurysmas.

Bei sieben der zehn Eingriffe (70 %) konnte ein kompletter Verschluss des Aneurysmas im Verlauf beobachtet werden.

3.6.2. Fusiforme Aneurysmen

Acht der 75 behandelten Aneurysmen zeigten sich in der Bildgebung fusiform. Ausgenommen sind hierbei die vier Aneurysmen der Patienten mit Megadolichobasilaris, da es sich hierbei um eine besonders ausgeprägte Form fusiformer Aneurysmen mit sich unterscheidender Therapie und Prognose handelt (siehe Kapitel 3.6.3).

Vier dieser Patienten (50,0 %) wurden aufgrund einer akuten Ruptur mit subarachnoidaler Blutung behandelt, ein Patient aufgrund einer Trigemineuralgie. Jeweils 4 Aneurysmen befanden sich im vorderen bzw. hinteren Stromgebiet. Zwei Aneurysmen zeigten sich im Verlauf komplett verschlossen (OKM D bzw. KBS 4), drei komplett oder fast komplett verschlossen (OKM C oder D bzw. KBS 3 oder 4).

3.6.3. Megadolichobasilaris

Bei vier der 65 Eingriffe (6,2 %) wurden Patienten mit einer langstreckig erweiterten Arteria basilaris, einer sog. Megadolichobasilaris, behandelt.

Hiervon waren alle von neurologischen Einschränkungen durch direkten Effekt der dilatierten Arteria basilaris oder stattgehabten Schlaganfällen betroffen. Bei einem Patienten konnte ein kompletter Verschluss des Aneurysmas beobachtet werden (OKM D bzw. KBS 4), bei zweien ein kompletter oder fast kompletter Verschluss (OKM C oder D bzw. KBS 3 oder 4). Bei einem Patienten wurden keine Komplikationen im Verlauf dokumentiert. Die Dauer der Verlaufskontrollen belief sich in diesem Falle aber lediglich auf vier Monate. Bei dreien wurden im Verlauf schwere neurologische Defizite unterschiedlichen Schweregrads, teils mit Ischämien als nachgewiesene Ursachen, beobachtet.

3.7. Detektordosis und Durchleuchtungsdauer

Strahlenbelastung ist ein nicht zu verhinderndes Risiko endovaskulärer Behandlungen, welche die maligne Entartung von Geweben zur Folge haben kann. Die Detektordosis konnte bei 47 Eingriffen ermittelt werden und reichte von 3.994mGym^2 bis 30.952mGym^2 . Der Mittelwert betrug 14.209mGym^2 .

Die Durchleuchtungsdauer reichte von 3,68 min bis 85,28 min und betrug im Mittel 25,08 min.

4. Diskussion

Seit ihrer Zulassung vor gut zehn Jahren erfreut sich die Behandlung intrakranieller Aneurysmen mit Flow Divertern immer größerer Beliebtheit. Um ein neues Verfahren zu etablieren muss jedoch erst gezeigt werden, dass es dem bisher verwendeten Verfahren gleichwertig oder überlegen ist.

Die vorgelegte Studie sollte die Wirksamkeit und die Sicherheit der Flow Diverter Behandlung durch Daten aus der Klinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Magdeburg darstellen. Hierfür wurden 65 Eingriffe an 60 Patienten mit 75 Aneurysmen retrospektiv ausgewertet, was sowohl die Informationserhebung aus schriftlichen Befunden als auch die Sichtung radiologischer Bildmaterialien beinhaltete. Anhand dessen wurden verschiedene Parameter zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung erhoben, um Vergleiche mit gängiger Literatur anzustellen und Verbesserungsvorschläge zu erarbeiten.

4.1. Verschlussraten

Die in dieser Studie ermittelten Verschlussraten mit der Literatur zu vergleichen gestaltet sich schwierig, da Metaanalysen keine einheitliche Definition für den kompletten Verschluss eines Aneurysmas verwenden. So werden von Geng Zhou et al. auch Aneurysmen, die nur einen Verschluss von 95 % ihres Lumens aufweisen, als komplett verschlossen betrachtet, während Briganti et al. keine nähere Definition eines kompletten Verschlusses vornehmen, weshalb davon ausgegangen werden muss, dass hier nur zu 100 % verschlossene Aneurysmen auch als verschlossen gewertet werden.

Im Folgenden sollen nur zu 100 % verschlossene Aneurysmen als „komplett verschlossen“ bezeichnet werden, fast verschlossene Aneurysmen werden als solche gekennzeichnet.

In dieser Studie wurde am Eingriffstag ein kompletter Verschluss von 6,8 % der Aneurysmen beobachtet (Siehe Kapitel 3.5.1). Dies liegt unter der Rate von 10,8 %, aber durchaus innerhalb des Konfidenzintervalls von 2 % bis 18,2 % der von Briganti et al. veröffentlichten Metaanalyse [60]. Wird ein zu 95 % verschlossenes Aneurysma, was einem OKM C entspricht, ebenfalls als verschlossen angesehen, hat die Verschlussrate mit

10,8 % den selben Wert wie in der von Briganti et al. angefertigten Metaanalyse (Siehe Kapitel 3.5.1).

Die im Verlauf von Briganti et al. beobachtete Verschlussrate nach Flow Diverter Behandlung betrug 81,5 % (69 %–100 %), während in dieser Studie nur eine Verschlussrate von 60,3 % erzielt wurde. Bezieht man auch die nur zu 95 % verschlossenen Aneurysmen mit ein, wie in der Metaanalyse von Geng Zhou et al., relativiert sich dieses Ergebnis jedoch. Dann beträgt die Verschlussrate 79,4 %, was ungefähr im Bereich der Metaanalysen von Briganti et al. (81,5 %) und Geng Zhou et al. (82,5 %) liegt [60; 61]. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 13 dargestellt.

	Erscheinungsjahr	Kompletter Verschluss	Kompletter oder fast kompletter Verschluss (> 95 %)
Briganti et al. [60]	2015	81,5 %	
Brinjikji et al. [45]	2013	76 % (70 %-81 %)	
Ye et al. [62]	2016	77,9 % (73,8 %-81,9 %)	
Geng Zhou et al. [61]	2016		82,5 % (78,8 %-86 %)
Diese Studie	2019	60,3 %	79,4 %

Tabelle 13: Ergebnisse verschiedener Metaanalysen zum Aneurysmaverschluss im Verlauf

Die Frage, ob ein Verschluss von 95 % des Aneurysmalumens noch als „kompletter Verschluss“ gewertet werden sollte, mag auf den ersten Blick trivial erscheinen. Die oben genannten Zahlen zeigen jedoch, welche Probleme eine fehlende Definition dieses Ausdrucks mit sich bringt. Im Fall dieser Studie wandeln sich die Verschlussraten, je nach Definition, von 6,9 % auf 11,1 % bei Verschluss am Tag der Flow Diverter Anlage und von 60,3 % auf 79,4 % bei Betrachtung des Verschlusses im Verlauf.

Um eine Vergleichbarkeit von Studien zu gewährleisten ist eine präzise Nennung des verwendeten Grenzwertes deshalb essentiell. Die Verwendung eines Verschluss-Scores, wie in dieser Studie, wäre eine passende Lösung für dieses Problem, da er zusätzliche

Informationen über einen teilweisen Aneurysmaverschluss oder ein komplettes Therapieversagen liefert. Bei einem Restestrom von unter 5 % des Aneurysmalumens könnte es bei Behandlern zu Unsicherheiten kommen, ob dieser Fall als kompletter Verschluss oder als inkompletter Verschluss, und damit letztendlich als Therapieversagen, zu werten ist. Dies kann durch die Vereinheitlichung der Beurteilung mittels Scores vermieden werden, da z.B. der OKM Score für diesen Fall eine eigene Kategorie bereithält.

Eine lange Stase des Kontrastmittels im Aneurysmalumen, wie sie im O'Kelly Marotta Score erfasst wird, war in dieser Studie kein Prädiktor für einen Verschluss des Aneurysmas im Verlauf. Im Gegenteil zeigten sich Aneurysmen mit kurzer Stase des Kontrastmittels nach der Intervention im Verlauf paradoxerweise häufiger verschlossen als solche mit langer Stase (Siehe Kapitel 3.5.1).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass zwischen der Größe des Aneurysmas und der Verschlussrate ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, dieser jedoch nicht linear zu sein scheint. Zwar befindet sich die Verschlussrate der kleinen Aneurysmen (66,7 %) deutlich über der der großen Aneurysmen (36,0 %), Riesenaneurysmen zeigen mit einer Verschlussrate von 50 % jedoch ein besseres therapeutisches Ergebnis als die Größenkategorie unter ihnen. Im Gegensatz zur Coilbehandlung, deren Ergebnis mit steigender Aneurysmengröße schlechter wird, sind Flow Diverter als eine geeignete Alternative anzusehen. Die gleichbleibend hohe Verschlussrate bei großen Aneurysmen muss jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da sie mit einer steigenden Rate an hämorrhagischen und ischämischen Komplikationen einhergeht, vermutlich bedingt durch technischen Schwierigkeiten bei der Behandlung und die Instabilität derartiger Aneurysmen [45]. Auch in dieser Studie waren Patienten mit Riesenaneurysmen häufiger von Komplikationen betroffen.

Betrachtet man die aufgrund akuter Ruptur behandelten Aneurysmen beträgt die Verschlussrate 70,0 % (Siehe Kapitel 3.6.1), was sogar über der Verschlussrate aller Aneurysmen liegt. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Cagnazzo et al., die mit 88,9 % eine höhere Verschlussrate bei rupturierten Aneurysmen vorfanden als bei der Betrachtung ohne Berücksichtigung von Rupturen [63].

4.2. Komplikationen im Verlauf

Die Rate thrombembolischer und ischämischer Ereignisse belief sich in dieser Studie auf 23,1 %. Dies ist weit höher als die von Brinjikji et al. veröffentlichten mittleren Rate von 6,0 % (4,0 % - 9,0 %) oder Ye et al. 5,5 % [45; 62].

Diese nicht unerhebliche Diskrepanz kann unterschiedliche Gründe haben. Eine mögliche Ursache liegt in der in Kapitel 3.4.1 festgestellten, signifikanten Häufung von thrombembolischen und ischämischen Ereignissen bei der Verwendung von Silk Flow Divertern. Bei 16 Eingriffen mit Silk Stents kam es zehn Mal zu thrombembolischen oder ischämischen Ereignissen. Eine weitere Erklärung kann der Zeitpunkt des Auftretens dieser Komplikationen liefern. Bei der grafischen Darstellung der Zeitpunkte in Abbildung 17 fällt auf, dass diese im Jahr 2010 gehäuft und auch in den kommenden vier Jahren immer wieder auftraten, während nach 2014 nur drei Ereignisse zu verzeichnen waren. Dies liegt womöglich an der mangelnden Erfahrung der Firmen und Interventionalisten mit den zu diesem Zeitpunkt noch recht neuen Flow Divertern. Jedoch schlossen beide oben zitierten Metaanalysen diesen Zeitraum ebenfalls in ihre Ergebnisse mit ein. Patienten mit thrombembolischen und ischämischen Komplikationen wurden nicht wesentlich seltener einer Testung ihrer postinterventionell verabreichten dualen Plättchenhemmung unterzogen als nicht betroffene Patienten.

Intrakraniellen Blutungen, was sowohl Subarachnoidal- als auch Parenchymblutungen beinhaltet, traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 7,7 % auf. Dies liegt über dem von Brinjikji et al. ermittelten durchschnittlichen Wert von 2,9 %, in der Metaanalyse wurden jedoch auch Studien mit Raten von 7,5 % beobachtet [45]. Die in dieser Studie relativ hohe Blutungsrate kann mit der geringen Fallzahl zusammenhängen, bei der eine aufgetretene Blutung die Rate bereits um 1,5 % erhöht.

Bei der Behandlung akut rupturierter Aneurysmen mit Flow Divertern wurden zu Beginn Bedenken geäußert, dass aufgrund der postinterventionell benötigten dualen Plättchenhemmung die Gefahr von Nachblutungen hoch sein könnte. Betrachtet man die Patienten dieser Studie, die aufgrund eines akut rupturierten Aneurysmas behandelt wurden, sind mehrere Komplikationen im Verlauf zu verzeichnen (Siehe Kapitel 3.6.1). Allerdings wurde nur in einem Fall eine intrakranielle Nachblutung nach Anlage des Flow Diverters

beobachtet, welche am Tag des Eingriffs stattfand. Bei nur einem Fall unter zehn Patienten scheint das Betrachten der Nachblutungsrate wenig sinnvoll, es verdeutlicht jedoch die Tendenz einer geringen Nachblutungsrate bei der Flow Diverter Behandlung rupturierter Aneurysmen. Dies wurde auch von Cagnazzo et al. in einer Metaanalyse berichtet, die in 4 % (1,8 % - 7,0 %) der Fälle Nachblutungen beobachten konnten [63]. Verglichen mit der Nachblutungsrate bei Coilbehandlung derartiger Aneurysmen, die mit 2,3 % bzw. 3,0 % angegeben wird, besteht bei der Flow Diverter Behandlung nur ein marginal höheres Risiko einer Nachblutung des Aneurysmas.

Zu hämodynamisch relevanten In-Stent-Stenosen kam es in 6,2 % der Fälle. Dies entspricht ungefähr der von Briganti et al. veröffentlichten Zahl von 6,8 % [60].

Bei den in Kapitel 3.4.4 dargestellten Zeitpunkten des Auftretens von Komplikationen ist auffallend, dass neben der zu erwartenden Häufung am Tag nach der Intervention auch der Zeitraum bis 200 Tage nach der Intervention nicht frei von Komplikationen zu sein scheint. Dieses späte Auftreten von Komplikationen wurde auch an anderen Zentren beobachtet [64].

Aus o.g. Daten kann geschlossen werden, dass die Erfahrung der Interventionalisten eine nicht unwesentliche Rolle zu spielen scheint. Hier ist eine Lernkurve in den ersten Jahren nach Etablierung dieser Behandlungsmethode nachzuweisen. Weiterhin tragen die Eigenschaften der Stents wie Material, Maschendichte und Beschichtung ebenfalls wesentlich zur Reduktion von Komplikationen bei, was an den unterschiedlichen Komplikationsraten verschiedener Hersteller zu erkennen ist.

4.3. Verschluss-Scores

Die Verwendung von Scores um den Erfolg des Aneurysmaverschlusses zu quantifizieren bietet, wie in Kapitel 4.1 bereits angesprochen, einige Vorteile. Einer der wichtigsten ist hierbei, eine Vergleichbarkeit bei Aussagen über den Behandlungserfolg herzustellen. Binäre Aussagen, die nur einen 100-prozentigen oder keinen 100-prozentigen Verschluss von Aneurysmen beschreiben, werden der Realität häufig nicht gerecht, wie das Beispiel eines 95-prozentigen Aneurysmaverschlusses verdeutlicht: In diesem Falle würde niemand von einer erfolglosen Behandlung sprechen, logisch gesehen kann er

aber nicht den komplett verschlossenen Aneurysmen zugerechnet werden. Im Vorfeld zu dieser Arbeit fand eine Recherche statt, um zu ermitteln welche Scores miteinander Verglichen werden sollten. Der SMART Grading Scale wurde, da er eine schlechte Interrater-Reliabilität besitzt und es Fälle gibt für die unklar ist, welcher SMART-Score vergeben werden soll, nicht in der vorliegenden Studie miteingeschlossen. Die beiden schließlich miteinander verglichenen Scores bieten jedoch unterschiedliche Nachteile, angefangen mit der ebenfalls geringen Interrater-Reliabilität beider Scores [56].

Der O’Kelly-Marotta Scale ist der wohl am häufigsten in der Literatur verwendete. Die Beschreibung des Aneurysmaverschlusses in nur drei Kategorien vereinfacht seine Anwendung. Da unter die Kategorie „B“ allerdings Aneurysmen fallen, die zwischen 5 % und 95 % verschlossen wurden, entsteht hier ein blinder Bereich, der für die Bewertung der Behandlung von Relevanz sein kann.

Von O’Kelly et al. wurde die potentielle Rolle der Kontrastmittelstase beim zukünftigen Verschluss des Aneurysmas diskutiert, weshalb sie im OKM Score miteingefasst wird [57]. Auch wenn die Anzahl der Fälle in dieser Arbeit zu gering für Analysen ist, die über die deskriptive Statistik hinausgehen, lässt das Ergebnis jedoch Zweifel aufkommen, ob eine lange Kontrastmittelstase am Anlagetag des Flow Diverters ein Indikator für einen späteren Aneurysmaverschluss ist. In dieser Studie waren die späteren Verschlussraten nicht abhängig von der Kontrastmittelstase im Aneurysma nach der Intervention (siehe Kapitel 3.5.1). Außerdem weisen Mazur et al. darauf hin, dass die Kontrastmittelstase durch einige Faktoren wie der Menge des Kontrastmittels oder der Injektionsart beeinflusst werden kann, was die Bestimmung dieser Kategorie erschwert [56].

Der Kamran–Byrne Scale hält 4 Kategorien für den Aneurysmaverschluss bereit, was eine exaktere Beschreibung des Behandlungsergebnisses ermöglicht als beim O’Kelly-Marotta Scale. Des Weiteren erhält er zusätzliche Kategorien zur Beurteilung von fusiformen Aneurysmen. Die zweite Dimension des Scores beschreibt das Auftreten einer In-Stent-Stenose in drei Graden. Eine Stenose von über 50 % tritt laut Briganti et al.

während der Intervention bei 3,8 % der Patienten auf, in dieser Studie kam es jedoch kein Mal zu einer In-Stent-Stenose während der Intervention.

Im Verlauf wurden von Briganti et al. bei 6,8 % derartige Stenosen festgestellt, in dieser Studie traten sie bei 6,2 % der Eingriffe mit hämodynamischer Relevanz auf [60]. Diese sehr geringen Zahlen und die Tatsache, dass diese in dieser Kategorie nicht zwischen hämodynamisch relevanten und asymptomatischen Stenosen unterscheidet, lassen Zweifel an der Sinnhaftigkeit dieser zweiten Score-Dimension aufkommen. Sie hat in der Praxis wenig Relevanz und macht die Anwendung des Scores komplizierter.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass beide Scores Schwächen haben und womöglich deshalb noch keine breite Anwendung im klinischen Alltag gefunden haben. Die Etablierung eines eindimensionalen Scores, ähnlich der „Raymond–Roy occlusion classification“ für coilbehandelte Aneurysmen, wäre eine Lösung dieses Problems [65]. Mit diesem könnte der Grad des Aneurysmaverschlusses mit den bereits im KBS vorgestellten vier Stufen beschrieben werden. Durch seine Eindimensionalität wäre dieser neue Score leichter anzuwenden und könnte sich in der Literatur etablieren. Ein teilweiser Verschluss des Aneurysmas könnte hierdurch ebenfalls miterfasst und nicht als komplettes Therapieversagen klassifiziert werden. Angelehnt an den Kamran-Byrne Score könnte dieser neue Score wie in Abbildung 23 und Abbildung 24 dargestellt aussehen.

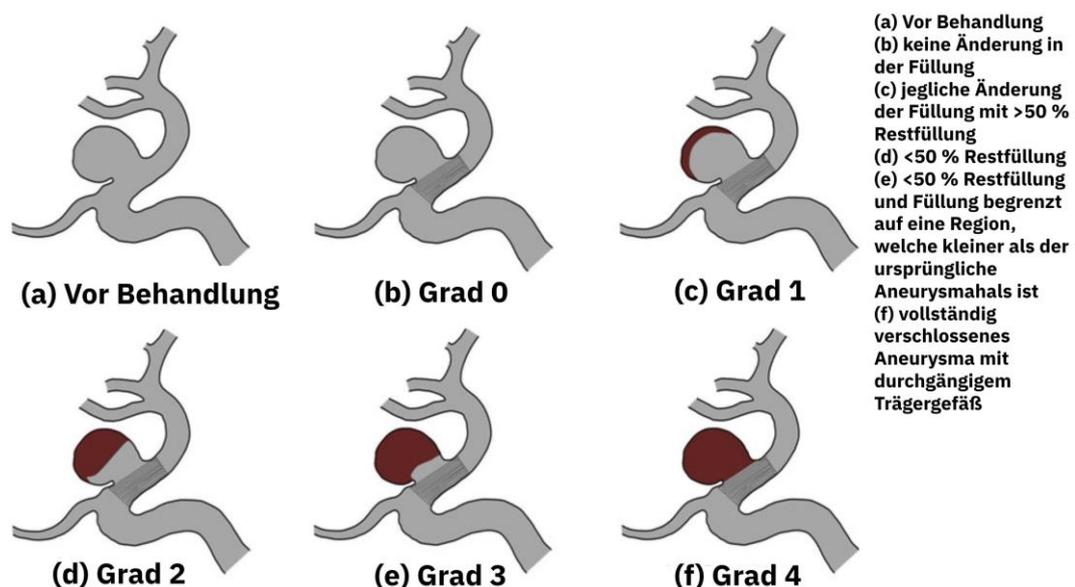
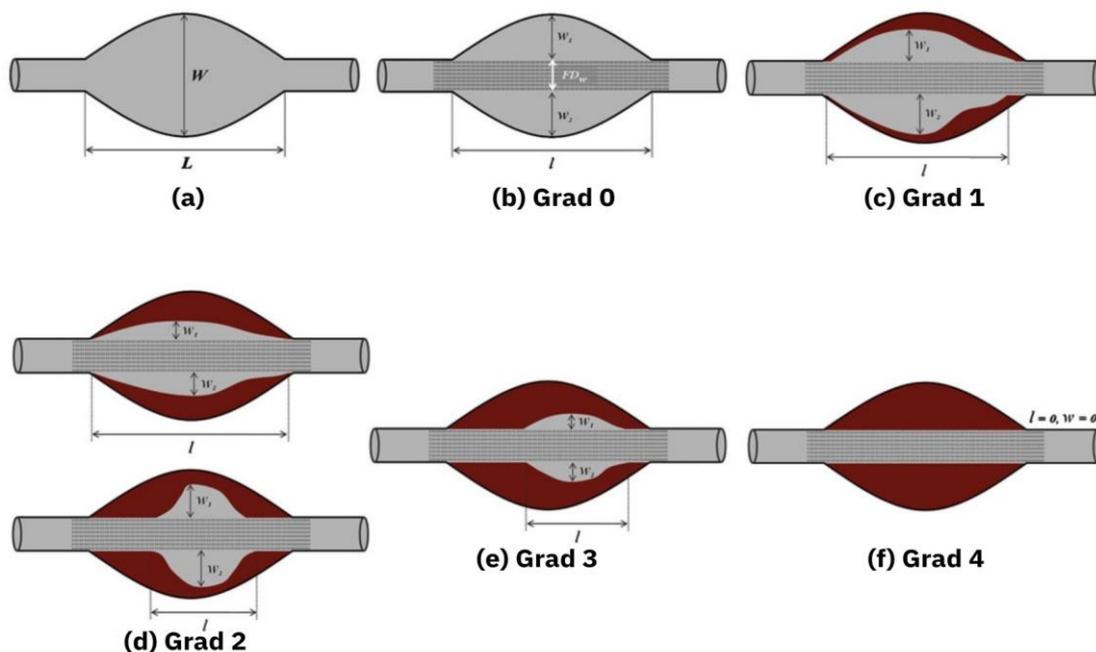


Abbildung 23: Vorschlag eines Scores zur Beurteilung sakkulärer Aneurysmen [58, S. 503] (Bearbeitet von Götz, N. 2022)



Länge (L) und Breite (W) des Aneurysmas werden vor der Behandlung gemessen. Nach der Implantation des Flow Diverters wird die Breite der Kontrastmittelfüllung (w) auf beiden Seiten des Flow Diverters gemessen (w1, w2). Zudem wird die Breite des Flow Diverters (FDw), sowie die Länge der Kontrastmittelfüllung (l) am Punkt der Maximalen Füllung gemessen.

(a) Vor Behandlung

(b) keine messbare Änderung der Restfüllung, Grad 0

(c) Restfüllung >50% der ursprünglichen Füllungslänge (L) und -breite (W), Grad 1

(d) Restfüllung <50% der ursprünglichen Füllungslänge (L) oder -breite (W), Grad 2

(e) Restfüllung <50% der ursprünglichen Füllungslänge (L) und -breite (W), Grad 3

(f) vollständiger Verschluss des Aneurysmas mit Wiederherstellung der ursprünglichen Gefäßarchitektur, Grad 4

Abbildung 24: Vorschlag eines Scores zur Beurteilung fusiformer Aneurysmen [58, S. 504] (Bearbeitet von Götz, N. 2022)

4.4. Lokalisation der Aneurysmen

In dieser Studie wurden 58 Aneurysmen (77,3 %) im vorderen und 16 Aneurysmen (21,3 %) im hinteren Stromgebiet behandelt.

Eine Metaanalyse zu Flow Diverter behandelten Aneurysmen von Briganti et al. konnte eine Verteilung von 87,5 % im vorderen und 12,5 % im hinteren Stromgebiet beobachten.

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist die hohe Rate an rupturierten Aneurysmen, die in diese Arbeit mit einfließen. Sie betrug 21,5 % während bei Briganti et al. nur 10 % der betrachteten Aneurysmen rupturiert waren [60]. Aneurysmen im hinteren Stromgebiet haben ein erhöhtes Rupturrisiko, was der Grund sein könnte, wieso sie in dieser Studie öfter vertreten waren [14]. Laut einer Metaanalyse von Vlak et al. treten

unrupturierte Aneurysmen zu 84,7 % im vorderen Stromgebiet, ausgenommen Aneurysmen in der A. communicans posterior, und zu 5,4 % im hinteren Stromgebiet auf [3].

4.5. Technische Komplikationen

Bei den technischen Komplikationen während des Eingriffs ist ein Vergleich mit der Literatur schwierig, da oft nicht genau definiert wird, was als periprozedurale technische Komplikation gewertet wurde.

Wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben, kam es streng genommen in 46,0 % der Eingriffe zu technischen Komplikationen. Hierzu werden aber auch kleine, klinisch nicht relevante Komplikationen gezählt und solche, die sich noch während des Eingriffs wieder beheben ließen.

Werden nur nicht-behebbar Komplikationen und solche mit klinischer Relevanz als „technische Komplikationen“ gezählt, kommt man auf eine Komplikationsrate von 14,3 %.

In Metaanalysen werden Raten von 8,3 % bis 9,4 % angegeben [66; 60].

Gründe für diese Differenz könnten eine unterschiedliche Bewertung von Ereignissen als dokumentationsbedürftige technische Komplikation sein.

4.6. Einschränkungen der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, was gewisse Nachteile mit sich bringt. Da die Daten nicht speziell für diese Studie und ihre Zielstellungen erhoben wurden, ist die Fehleranfälligkeit höher als bei einer prospektiven Datenerhebung. Bestimmte Störfaktoren, die den kausalen Zusammenhang von Ereignissen zur Flow Diverter Behandlung nahelegen oder entkräften, sind oft nicht in den Befunden dokumentiert.

Die geringe Kohortengröße stellt zudem ein Problem bei der statistischen Auswertung der Daten dar, um etwaige Zusammenhänge nachzuweisen. Die deskriptive statistische Auswertung ist hierbei sehr fehleranfällig, da einzelne Ereignisse zu großen Veränderungen in den Ergebnissen führen. Bei induktiven statistischen Berechnungen wird das Signifikanzniveau der Tests nur selten erreicht. Die in der vorgelegten Studie erhobenen

Parameter sind von Natur aus größtenteils nominal-, selten auch ordinalskalierte Daten, was die Möglichkeit der statistischen Analyse zusätzlich einschränkt.

5. Zusammenfassung

Die Behandlung intrakranieller Aneurysmen wurde mit der Zulassung von Flow Divertern in Europa im Jahr 2008 um eine neue Option erweitert. Hierbei handelt es sich um maschendichte Stents die den Blutfluss in das Aneurysma durch Einsetzen in das Trägergefäß verringern und so zu einer Thrombosierung des Aneurysmas führen sollen. In der vorliegenden Arbeit wurden anhand retrospektiver Betrachtung von mit Flow Divertern behandelten Patienten am Universitätsklinikum Magdeburg Daten über den Behandlungserfolg und die Sicherheit dieser vergleichsweise jungen Behandlungsmethode erhoben und mit der Fachliteratur verglichen. Weiterhin wurde die Aussagekraft morphologischer und hämodynamischer Kriterien bzgl. eines späteren Aneurysmaverschlusses untersucht und Verbesserungsvorschläge zur Vereinheitlichung der Beurteilung mithilfe von Scores erarbeitet.

Ein Vergleich von Verschlussraten gestaltete sich schwierig, da in der gängigen Literatur der vollständige Verschluss eines Aneurysmas nicht genau bzw. uneinheitlich definiert wird. In der vorliegenden Studie zeigten sich 74,9 % der Aneurysmen im Verlauf vollständig oder fast vollständig verschlossen. Diese Werte sind vergleichbar mit in Metaanalysen erhobenen Verschlussraten. Ein Zusammenhang der Kontrastmittelstase und einem Verschluss des Aneurysmas im Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei zweien der am häufigsten verwendeten Scores zur postinterventionellen Klassifikation des Aneurysmaverschlusses (O’Kelly-Marotta sowie Kamran-Byrne Scale) die zusätzlich miterfassten Parameter (Kontrastmittelstase bzw. In-Stent-Stenose) eine mangelnde Aussagekraft besitzen und die Verwendung der Klassifikation unnötig komplizieren. Ein eindimensionaler Score, welcher den Verschluss des Aneurysmas in vier Kategorien erfasst, könnte die Klassifizierung von Aneurysmen erleichtern und sich so in der Fachliteratur durchsetzen. Dies könnte dazu führen, dass ein teilweiser Behandlungserfolg nicht als komplettes Therapieversagen gewertet werden würde. Es zeigte sich, im Gegensatz zur Coilbehandlung, ein vergleichsweise gutes Behandlungsergebnis bei Riesenaneurysmen. Die Rate thrombembolischer und ischämischer Komplikationen lag in dieser Studie mit 23,1 % weit höher als diese in der Literatur angegeben wird. Intrakranielle Blutungen traten mit einer Rate von 7,7 % im Bereich der

in der Literatur angegebenen Werte auf. Die Komplikationsrate sank in den ersten Jahren nach Beginn von Flow-Diverter Implantationen, was zum einen auf die steigende Erfahrung der Interventionalisten, zum anderen auf die technische Verbesserung der Stents zurückgeführt werden kann. Letztere lässt sich an der zwischen verschiedenen Herstellern stark unterschiedliche Komplikationsrate ablesen.

Literaturverzeichnis

- [1] Riede, Ursus-Nikolaus; Werner, Martin; Freudenberg, Nikolaus; Baak, J. P. (2009): Basiswissen allgemeine und spezielle Pathologie. Mit Fallquiz. Heidelberg: Springer Medizin (Springer E-book Collection).
- [2] Forsting, M.; Wanke, I. (2008): Intracranial vascular malformations and aneurysms. From diagnostic work-up to endovascular therapy. 2nd rev. ed. Berlin: Springer (Medical radiology - diagnostic imaging and radiation oncology).
- [3] Vlak, Monique H. M.; Algra, Ale; Brandenburg, Raya; Rinkel, Gabriël J. E. (2011): Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet Neurology* 10 (7), S. 626–636. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0.
- [4] Kisser, Agnes (2015): Endovascular embolization of unruptured intracranial aneurysms with flow diverters.
- [5] Simgen, A.; Junk, D.; Reith, W. (2012): Flow Diverter : Eine neue Therapiemöglichkeit für intrakranielle Aneurysmen. In: *Der Radiologe* 52 (12), S. 1118–1124. DOI: 10.1007/s00117-012-2373-5.
- [6] Greenberg, Mark S. (Hg.) (2010): Handbook of neurosurgery. Unter Mitarbeit von Naomi A. Abel. Eight Edition. New York, NY: Thieme.
- [7] Feigin, Valery L.; Rinkel, Gabriel J. E.; Lawes, Carlene M. M.; Algra, Ale; Bennett, Derrick A.; van Gijn, Jan; Anderson, Craig S. (2005): Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. In: *Stroke* 36 (12), S. 2773–2780. DOI: 10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8.
- [8] Vlak, Monique H. M.; Rinkel, Gabriel J. E.; Greebe, Paut; Algra, Ale (2013): Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. In: *Stroke* 44 (4), S. 984–987. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000329.
- [9] Yong-Zhong, Gao; August, H.; van Alphen, M. (1990): Pathogenesis and histopathology of saccular aneurysms: review of the literature. In: *Neurological Research* 12 (4), S. 249–255. DOI: 10.1080/01616412.1990.11739952.
- [10] Cipolla, Marilyn J. (2009): Anatomy and Ultrastructure: Morgan & Claypool Life Sciences. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53086/>.

-
- [11] Frösen, Juhana; Cebal, Juan; Robertson, Anne M.; Aoki, Tomohiro (2019): Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. In: *Neurosurgical focus* 47 (1), E21. DOI: 10.3171/2019.5.FOCUS19234.
- [12] Brown, Robert D.; Broderick, Joseph P. (2014): Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. In: *The Lancet Neurology* 13 (4), S. 393–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8.
- [13] Zhao, Junjie; Lin, Hao; Summers, Richard; Yang, Mingmin; Cousins, Brian G.; Tsui, Janice (2018): Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview. In: *Angiology* 69 (1), S. 17–30. DOI: 10.1177/0003319717700503.
- [14] Rinkel, Gabriel J. E.; Djibuti, Mamuka; Algra, Ale; van Gijn, J. (1998): Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms. In: *Stroke* 29 (1), S. 251–256. DOI: 10.1161/01.STR.29.1.251.
- [15] The UCAS Japan Investigators: The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort.
- [16] Radiopedia: Parenchymblutung. Online verfügbar unter https://prod-images-static.radiopaedia.org/images/1542504/b2f3faf5310a3e34aa38990be3649b_big_gallery.jpg.
- [17] Radiopedia: Subarachnoidal Hemorrhage. Online verfügbar unter https://prod-images-static.radiopaedia.org/images/3266687/984dc5394bf6ee3f410fab67356340_big_gallery.jpg.
- [18] Frösen, Juhana; Piippo, Anna; Paetau, Anders; Kangasniemi, Marko; Niemelä, Mika; Hernesniemi, Juha; Jääskeläinen, Juha (2004): Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. In: *Stroke* 35 (10), S. 2287–2293. DOI: 10.1161/01.STR.0000140636.30204.da.
- [19] Flemming, Kelly D.; Wiebers, David O.; Brown, Robert D.; Link, Michael J.; Huston, John; McClelland, Robyn L.; Christianson, Teresa J. H. (2005): The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms. In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 20 (4), S. 270–279. DOI: 10.1159/000087710.
-

-
- [20] Perry, Jeffrey J.; Sivilotti, Marco L. A.; Sutherland, Jane; Hohl, Corinne M.; Émond, Marcel; Calder, Lisa A. et al. (2017): Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 189 (45), E1379-E1385. DOI: 10.1503/cmaj.170072.
- [21] Ostergaard, J. R. (1991): Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. In: *Cephalalgia : an international journal of headache* 11 (1), S. 53–55. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1991.1101053.x.
- [22] Ohkuma, H.; Tsurutani, H.; Suzuki, S. (2001): Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. In: *Stroke* 32 (5), S. 1176–1180. DOI: 10.1161/01.str.32.5.1176.
- [23] Linn, Jennifer; Wiesmann, Martin; Brückmann, Hartmut (2011): Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [24] Friedman, J. A.; Piepgras, D. G.; Pichelmann, M. A.; Hansen, K. K.; Brown, R. D.; Wiebers, D. O. (2001): Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. In: *Neurology* 57 (7), S. 1212–1216. DOI: 10.1212/wnl.57.7.1212.
- [25] Raps, E. C.; Rogers, J. D.; Galetta, S. L.; Solomon, R. A.; Lennihan, L.; Klebanoff, L. M.; Fink, M. E. (1993): The Clinical Spectrum of Unruptured Intracranial Aneurysms. In: *Archives of Neurology* 50 (3), S. 265–268. DOI: 10.1001/archneur.1993.00540030031010.
- [26] Radiopedia: Ischämischer Schlaganfall. Online verfügbar unter https://prod-images-static.radiopaedia.org/images/12267308/d6de91a6623d7230a61e3d3f4d1cc9_big_gallery.jpg.
- [27] Vogl, Thomas J.; Reith, Wolfgang; Rummeny, Ernst-Josef (2011): Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10454854>.
- [28] Karlsberg, Ronald P.; Dohad, Suhail Y.; Sheng, Rubin (2010): Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following intra-arterial administration of iodinated contrast media. In: *Journal of nephrology* 23 (6), S. 658–666.
-

-
- [29] Yang, Zhen Lu; Ni, Qian Qian; Schoepf, U. Joseph; Cecco, Carlo N. de; Lin, Han; Duguay, Taylor M. et al. (2017): Small Intracranial Aneurysms: Diagnostic Accuracy of CT Angiography. In: *Radiology* 285 (3), S. 941–952. DOI: 10.1148/radiol.2017162290.
- [30] SSK: Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen. Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Stand: 12.7.2006. Strahlenschutzkommission; Deutschland. Berlin (Berichte der Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit). Online verfügbar unter http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=2854137&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- [31] Huston, J.; Nichols, D. A.; Luetmer, P. H.; Goodwin, J. T.; Meyer, F. B.; Wiebers, D. O.; Weaver, A. L. (1994): Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 15 (9), S. 1607–1614.
- [32] Li, M-H; Li, Y-D; Tan, H-Q; Gu, B-X; Chen, Y-C; Wang, W. et al. (2011): Contrast-free MRA at 3.0 T for the detection of intracranial aneurysms. In: *Neurology* 77 (7), S. 667–676. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182299f5a.
- [33] Imaizumi, Toshio; Chiba, Masahiko; Honma, Toshimi; Niwa, Jun (2003): Detection of hemosiderin deposition by T2*-weighted MRI after subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 34 (7), S. 1693–1698. DOI: 10.1161/01.STR.0000075771.88719.CE.
- [34] Molyneux, Andrew J.; Birks, Jacqueline; Clarke, Alison; Sneade, Mary; Kerr, Richard S. C. (2015): 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). In: *The Lancet* 385 (9969), S. 691–697. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2.
- [35] Kretschmer, Thomas (2017): Zerebrale Aneurysmen und Gefäßmalformationen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- [36] Moskopp, D.; Wassmann, H. (2014): Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk: Schattauer. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=IfxNDwAAQBAJ>.
-

-
- [37] Zhao, Junjie; Lin, Hao; Summers, Richard; Yang, Mingmin; Cousins, Brian G.; Tsui, Janice (2018): Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview. In: *Angiology* 69 (1), S. 17–30. DOI: 10.1177/0003319717700503.
- [38] Juhn Wada, Theodore Rasmussen: INTRACAROTID INJECTION OF SODIUM AMYTAL FOR THE LATERALIZATION OF CEREBRAL SPEECH DOMINANCE. Experimentel and clinical observations. In: *Journal of neurosurgery*.
- [39] Rajpal, Sharad; Moftakhar, Roham; Bauer, Andrew M.; Turk, Aquilla S.; Niemann, David B. (2011): Superselective Wada test for ruptured spontaneous fusiform middle cerebral artery aneurysm: a technical case report. In: *Journal of neurointerventional surgery* 3 (3), S. 237–241. DOI: 10.1136/jnis.2010.002220.
- [40] Oya, Soichi; Indo, Masahiro; Nagashima, Masabumi; Matsui, Toru (2019): Superficial temporal artery-superior cerebellar artery bypass and trapping of a fusiform aneurysm using intradural anterior petrosectomy: technical case report and anatomical study. In: *Neurosurgical focus* 46 (2), E9. DOI: 10.3171/2018.11.FOCUS18432.
- [41] Molyneux, Andrew (2002): International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. In: *The Lancet* 360 (9342), S. 1267–1274. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11314-6.
- [42] Ascandis: Derivo Flow Diverter. Online verfügbar unter https://www.acandis.com/down/uploads/derivo-brochure_157_1507820943.pdf.
- [43] Chua, Melissa M. J.; Silveira, Luke; Moore, Justin; Pereira, Vitor M.; Thomas, Ajith J.; Dmytriw, Adam A. (2019): Flow diversion for treatment of intracranial aneurysms: Mechanism and implications. In: *Annals of neurology* 85 (6), S. 793–800. DOI: 10.1002/ana.25484.
- [44] Zhou, Geng; Su, Ming; Yin, Yan-Ling; Li, Ming-Hua (2017): Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis. In: *Neurosurgical focus* 42 (6), E17. DOI: 10.3171/2017.3.FOCUS16450.
- [45] Brinjikji, Waleed; Murad, Mohammad H.; Lanzino, Giuseppe; Cloft, Harry J.; Kallmes, David F. (2013): Endovascular treatment of intracranial aneurysms with
-

- flow diverters: a meta-analysis. In: *Stroke* 44 (2), S. 442–447. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.678151.
- [46] Puffer, Ross C.; Kallmes, David F.; Cloft, Harry J.; Lanzino, Giuseppe (2012): Patency of the ophthalmic artery after flow diversion treatment of paraclinoid aneurysms. In: *Journal of neurosurgery* 116 (4), S. 892–896. DOI: 10.3171/2011.11.JNS111612.
- [47] Alderazi, Yazan J.; Shastri, Darshan; Kass-Hout, Tareq; Prestigiacomo, Charles J.; Gandhi, Chirag D. (2014): Flow diverters for intracranial aneurysms. In: *Stroke research and treatment* 2014, S. 415653. DOI: 10.1155/2014/415653.
- [48] Cagnazzo, F.; Di Carlo, D. T.; Cappucci, M.; Lefevre, P-H; Costalat, V.; Perrini, P. (2018): Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms Treated with Flow-Diverter Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 39 (9), S. 1669–1675. DOI: 10.3174/ajnr.A5730.
- [49] Naggara, Olivier N.; Lecler, Augustin; Oppenheim, Catherine; Meder, Jean-Francois; Raymond, Jean (2012): Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses. In: *Radiology* 263 (3), S. 828–835. DOI: 10.1148/radiol.12112114.
- [50] Alreshidi, Meshal; Cote, David J.; Dasenbrock, Hormuzdiyar H.; Acosta, Michael; Can, Anil; Doucette, Joanne et al. (2018): Coiling Versus Microsurgical Clipping in the Treatment of Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Meta-Analysis. In: *Neurosurgery* 83 (5), S. 879–889. DOI: 10.1093/neuros/nyx623.
- [51] Wiebers, David O. (2003): Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. In: *The Lancet* 362 (9378), S. 103–110. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13860-3.
- [52] Juvela, S.; Porras, M.; Poussa, K. (2000): Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture. In: *Neurosurgical focus* 8 (5), Preview 1.
- [53] Villablanca, J. Pablo; Duckwiler, Gary R.; Jahan, Reza; Tateshima, Satoshi; Martin, Neil A.; Frazee, John et al. (2013): Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. In: *Radiology* 269 (1), S. 258–265. DOI: 10.1148/radiol.13121188.

-
- [54] Qureshi, A. I.; Mohammad, Y.; Yahia, A. M.; Luft, A. R.; Sharma, M.; Tamargo, R. J.; Frankel, M. R. (2000): Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. In: *Neurosurgery* 46 (2), 282-9; discussion 289-90. DOI: 10.1097/00006123-200002000-00006.
- [55] Etminan, Nima; Brown, Robert D.; Beseoglu, Kerim; Juvela, Seppo; Raymond, Jean; Morita, Akio et al. (2015): The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. In: *Neurology* 85 (10), S. 881–889. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001891.
- [56] Mazur, Marcus D.; Tausky, Philipp; Shah, Lubdha M.; Winegar, Blair; Park, Min S. (2016): Inter-rater reliability of published flow diversion occlusion scales. In: *Journal of neurointerventional surgery* 8 (12), S. 1294–1298. DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-012193.
- [57] O'Kelly, C. J.; Krings, T.; Fiorella, D.; Marotta, T. R. (2010): A Novel Grading Scale for the Angiographic Assessment of Intracranial Aneurysms Treated Using Flow Diverting Stents. In: *Interventional Neuroradiology* 16 (2), S. 133–137.
- [58] Kamran, Mudassar; Yarnold, Julia; Grunwald, Iris Q.; Byrne, James V. (2011): Assessment of angiographic outcomes after flow diversion treatment of intracranial aneurysms: a new grading schema. In: *Neuroradiology* 53 (7), S. 501–508. DOI: 10.1007/s00234-010-0767-5.
- [59] Aguilar Pérez, M.; Bhogal, P.; Henkes, E.; Ganslandt, O.; Bätzner, H.; Henkes, H. (2018): In-stent Stenosis after p64 Flow Diverter Treatment. In: *Clinical neuroradiology* 28 (4), S. 563–568. DOI: 10.1007/s00062-017-0591-y.
- [60] Briganti, Francesco; Leone, Giuseppe; Marseglia, Mariano; Mariniello, Giuseppe; Caranci, Ferdinando; Brunetti, Arturo; Maiuri, Francesco (2015): Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. In: *The neuroradiology journal* 28 (4), S. 365–375. DOI: 10.1177/1971400915602803.
- [61] Zhou, Geng; Su, Ming; Zhu, Yue-Qi; Li, Ming-Hua (2016): Efficacy of Flow-Diverting Devices for Cerebral Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *World neurosurgery* 85, S. 252–262. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.09.088.
-

- [62] Ye, Gengfan; Zhang, Meng; Deng, Lin; Chen, Xiaohui; Wang, Yunyan (2016): Meta-Analysis of the Efficiency and Prognosis of Intracranial Aneurysm Treated with Flow Diverter Devices. In: *Journal of molecular neuroscience : MN* 59 (1), S. 158–167. DOI: 10.1007/s12031-016-0723-x.
- [63] Cagnazzo, F.; Di Carlo, D. T.; Cappucci, M.; Lefevre, P-H; Costalat, V.; Perrini, P. (2018): Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms Treated with Flow-Diverter Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 39 (9), S. 1669–1675. DOI: 10.3174/ajnr.A5730.
- [64] Guédon, Alexis; Clarençon, Frédéric; Di Maria, Federico; Rosso, Charlotte; Biondi, Alessandra; Gabrieli, Joseph et al. (2016): Very late ischemic complications in flow-diverter stents: a retrospective analysis of a single-center series. In: *Journal of neurosurgery* 125 (4), S. 929–935. DOI: 10.3171/2015.10.JNS15703.
- [65] Roy, Daniel; Milot, Geneviève; Raymond, Jean (2001): Endovascular Treatment of Unruptured Aneurysms. In: *Stroke* 32 (9). DOI: 10.1161/hs0901.095600.
- [66] Zhou, Geng; Su, Ming; Yin, Yan-Ling; Li, Ming-Hua (2017): Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis. In: *Neurosurgical focus* 42 (6), E17. DOI: 10.3171/2017.3.FOCUS16450.

Danksagungen

Die Danksagungen sind in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

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

„Behandlung intrazerebraler Aneurysmen mittels Flow Diverter - eine retrospektive Analyse“

in der Klinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. 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.

Amberg, den 27.01.2024

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Götz', written in a cursive style.

(Nico Götz)

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.