

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. J. Ch. Tonn

Interdisziplinäre Behandlung von unrupturierten intrakraniellen
Aneurysmata:
Einfluss von intraprozeduraler Ruptur und periprozeduraler Ischämie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Yasmin Bakhshai

aus
München

Jahr
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Zausinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hartmut Brückmann
Priv.Doz. Dr. Andreas Bender

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Kunz

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

- 1.1 Definition und Ätiologie der zerebralen Aneurysmata
- 1.2 Epidemiologie der zerebralen Aneurysmata
- 1.3 Klinik der zerebralen Aneurysmata
- 1.4 Diagnostik der zerebralen Aneurysmata
 - 1.4.1 Klinische Diagnostik
 - 1.4.2 Bildgebende Diagnostik
- 1.5 Prognose der zerebralen Aneurysmata
- 1.6 Akute Komplikation bei zerebralen Aneurysmata: Subarachnoidalblutung
 - 1.6.1 Inzidenz und Symptome der Subarachnoidalblutung
 - 1.6.2 Einteilung der Subarachnoidalblutung
 - 1.6.3 Outcome nach Subarachnoidalblutung
- 1.7 Aneurysmabehandlung
 - 1.7.1 Mikrochirurgische Versorgung mittels Clipping
 - 1.7.2 Endovaskuläre Versorgung mittels Coiling
 - 1.7.3 Andere Verfahren / begleitende Maßnahmen
 - 1.7.4 Beurteilung
- 1.8 Komplikationen im Rahmen der Versorgung
 - 1.8.1 Intraprozedurale Rupturen
 - 1.8.2 Ischämien
 - 1.8.3 Vasospasmus
- 1.9 Fragestellung

2. Patienten und Methoden

- 2.1 Studienaufbau
- 2.2 Einschlusskriterien
- 2.3 Ausschlusskriterien
- 2.4 Patientendaten
- 2.5 Therapieentscheidung
- 2.6 Erhobene Daten während der Aneurysmaversorgung
- 2.7 Postoperativer / postinterventioneller Verlauf
- 2.8 Klinischer Verlauf und Follow-up
- 2.9 Statistik

3. Ergebnisse

- 3.1 Demographische Daten
- 3.2 Gesamtbehandlungsergebnisse
 - 3.2.1 Transiente / permanente Morbidität und Mortalität
 - 3.2.2 Gesamtrate der Komplikationen
- 3.3 Risikofaktoren für transiente / permanente Morbidität und Mortalität
- 3.4 Intraprozedurale Aneurysmaruptur – Prävalenz und Risikofaktoren
- 3.5 Periprozedurale Ischämie – Prävalenz und Risikofaktoren

4. Diskussion

- 4.1 Grundlegendes
- 4.2 Bewertung des Behandlungsergebnisses
- 4.3 Risikofaktoren für Gesamtmorbidität und ~mortalität
- 4.4 Intraprozedurale Aneurysmaruptur – Prävalenz und Risikofaktoren
- 4.5 Periprozedurale Ischämie – Prävalenz und Risikofaktoren

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Verwendete Abkürzungen

8. Danksagung

Anhang: Publikation aus der vorgelegten Dissertation:

Kunz M, Bakhshai Y, Zausinger S, Fesl G, Janssen H, Brückmann H, Tonn JC, Schichor C: Interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms: Impact of intraprocedural rupture and ischemia in 563 aneurysms.

Journal of Neurology

Ref.: Ms. No. JOON-D-12-00901R1

1. Einleitung

1.1 Definition und Ätiologie der zerebralen Aneurysmata

Als Aneurysma wird eine umschriebene, sack- oder beerenförmige Ausweitung einer arteriellen Gefäßwand bezeichnet, die in unterschiedlicher Größe auftreten kann. Ab einem Durchmesser von 25 mm spricht man von sogenannten Riesen- oder Giant-Aneurysmata. Die Veränderung, die zur Ausbildung des Aneurysmas führt, findet sich in der Tunica media der Arterie. Diese Muskelschicht ist im Falle eines Aneurysmas ausgedünnt und neigt daher zu strukturellen Defekten [31, 75].

Der Mechanismus der Aneurysmaentstehung ist nicht endgültig geklärt. Die Missbildung kann erworben sein, zum Beispiel nach einem Trauma oder einer Infektion. Auch gibt es konnatale Defekte, die im Verlauf zur Ausbildung eines Aneurysmas führen, wie die in der Literatur beschriebene familiäre Häufung nahe legt. Prädisponierend wirken auch Erkrankungen, die mit einer verminderten Elastizität der Gefäßwände einhergehen, wie zum Beispiel Atherosklerose oder aber mit einer Bindegewebsschwäche assoziierte Erkrankungen, wie das Ehlers-Danlos-Syndrom oder nephrologische Erkrankungen. Es finden sich z.B. bei der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung in circa 20% der Fälle auch zerebrale Aneurysmata. Man geht jedoch davon aus, dass die meisten Aneurysmata durch Einflussfaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen, Alkohol- und Drogenmissbrauch entstehen. Aneurysmata können einzeln auftreten, in etwa 20-30% der Patienten finden sich allerdings multiple Aneurysmata [31, 48, 71, 75, 89, 93].

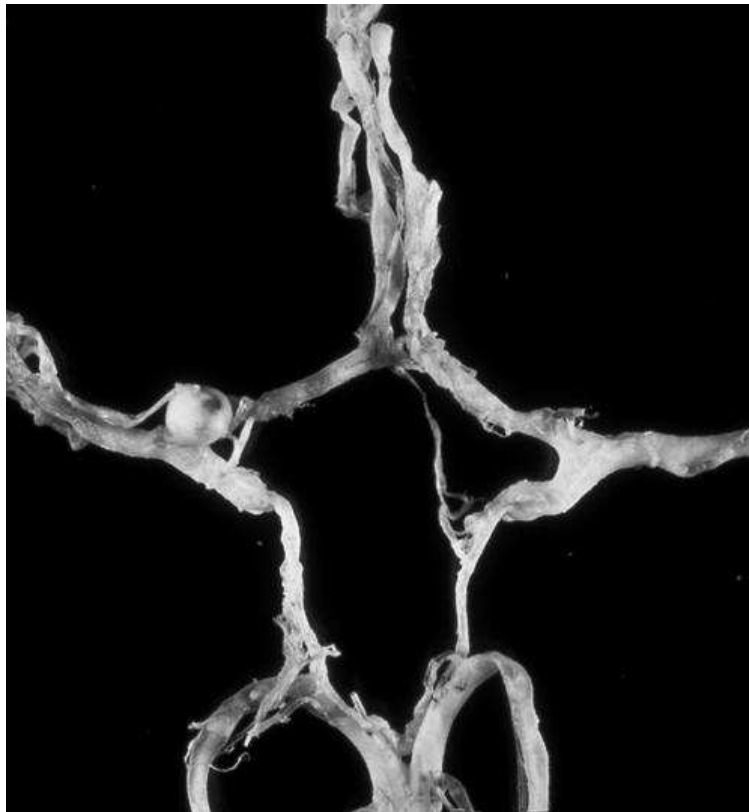


Abb. 1: Aneurysma im Übergang zwischen A. cerebri media und A. cerebri anterior [1]

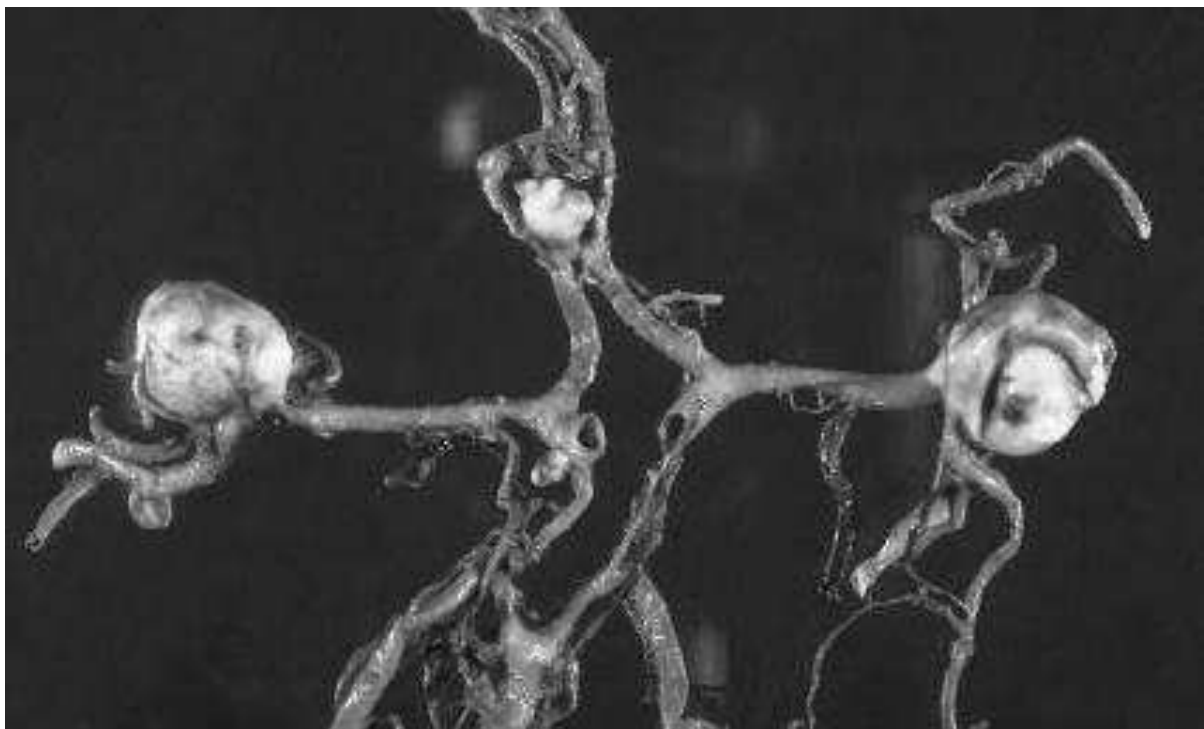


Abb. 2: Multiple zerebrale Aneurysmata [88]

Die meisten Aneurysmata der Gehirnarterien finden sich im Bereich des Circulus arteriosus Willisii (Abbildung 3). Dabei handelt es sich um einen arteriellen Gefäßring, der aus den beiden Arteria carotis interna (vorderer Kreislauf) und den Arteria vertebrales (hinterer Kreislauf) gebildet wird, die durch zwei Arteriae communicantes (anterior und posterior) verbunden sind und das Gehirn mit Blut versorgen [69].

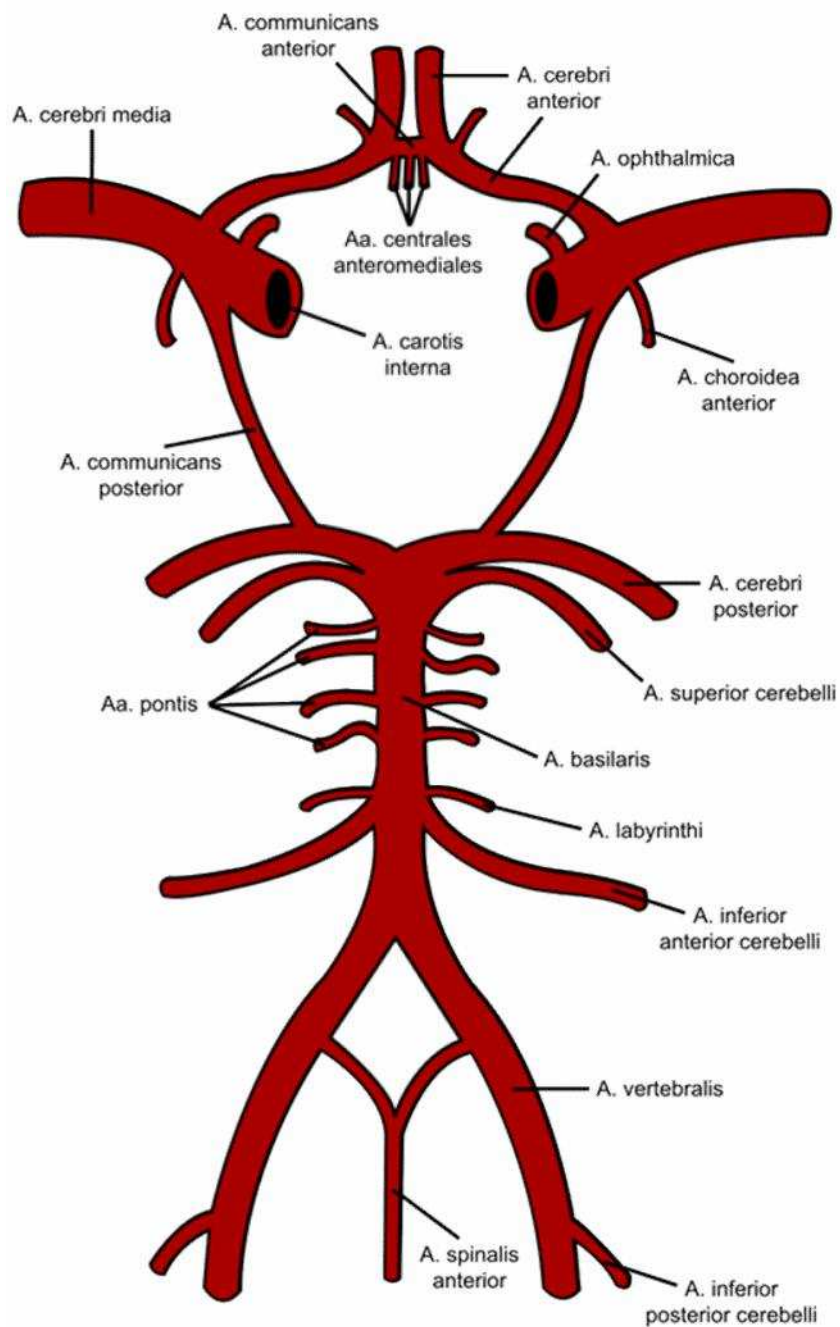


Abb. 3: Circulus arteriosus Willisii [28]

Aufgrund der hämodynamischen Verhältnisse befinden sich Aneurysmata bevorzugt an den Aufgabelungsstellen der Arterien, zu etwa 85% im Bereich des vorderen Kreislaufs, circa 15% der zerebralen Aneurysmata sind im hinteren Kreislauf lokalisiert (Tabelle 1). Prädilektionsstellen sind die Arteria communicans anterior, Arteria carotis interna, die Arteria cerebri media, aber auch die Arteria basilaris [48, 75].

Lokalisation	Häufigkeit
Karotisstrombahn	85%
- A. carotis interna	35%
- A. communicans anterior	30%
- A. cerebri media	20%
Vertebrobasilär	15%
- Basilariskopf	5%

Tab. 1: Lokalisation der zerebralen Aneurysmata [48]

1.2 Epidemiologie der zerebralen Aneurysmata

Durch die steigende Verfügbarkeit entsprechender Geräte, die besser werdenden neuroradiologischen Techniken und die Ausweitung der klinischen Indikationsstellung werden heutzutage immer mehr Magnetresonanztomographien (MRT) durchgeführt. In der Folge werden unrupturierte intrakranielle Aneurysmata zunehmend detektiert, häufig handelt es sich um einen Zufallsbefund. So beläuft sich die Anzahl nicht rupturierter zerebraler Aneurysmata in verschiedenen MRT-Screenings auf circa 2-10%, wobei Frauen, vor allem solche über 55 Jahre in bestimmten Bevölkerungsgruppen, etwas häufiger betroffen zu sein scheinen als Männer. Eine familiäre Häufung wird bei etwa 20% der Aneurysmaträger beobachtet, das Risiko ist erhöht, wenn mindestens zwei erstgradig Verwandte betroffen sind [3, 40, 54, 70, 87, 89, 97, 98].

1.3 Klinik der zerebralen Aneurysmata

Unrupturierte zerebrale Aneurysmata sind häufig asymptomatisch. Diese Aneurysmata werden zum Beispiel bei der Abklärung anderer Erkrankungen entdeckt oder im Rahmen der Abklärung bei familiärer Vorbelastung. Viele Aneurysmata werden auch erst post mortem im Rahmen einer Obduktion diagnostiziert.

Sie können aber auch klinische Symptome verursachen, die zu weiterer Abklärung und anschließender Diagnosestellung führen. Zu den typischen Symptomen, die durch ein Aneurysma verursacht werden können, zählen fokale Defizite als Folge von Hirnnervenkompressionen (Nervus opticus, N. oculomotorius, N. trochlearis und N. abduzens, seltener des N. trigeminus), aber auch Hirnstammkompressionssyndrome mit Koordinationsstörungen, Sensibilitätsstörungen und Halbseitensymptomen [65, 102].

Durch irreguläre Flussverhältnisse im Aneurysma kann es jedoch auch zur Bildung von Thromben kommen, sowohl innerhalb kleiner als auch großer Aneurysmata. Wenn diese sich lösen, kann das durch eine Okklusion der distalen Strombahn zu einer embolischen Perfusionsstörung führen. Dadurch können Symptome einer transienten ischämischen Attacke (TIA) herbeigeführt werden, aber auch der komplette Gefäßverschluss mit nachfolgendem Infarkt [14, 15, 38, 66, 78, 89].

Zerebrale Aneurysmata können im Verlauf auch durch Einblutungen in die Aneurysmawand symptomatisch werden, was mit einer akuten Kopfschmerzsymptomatik ohne Nachweis subarachnoidalen Blutes im CT einhergehen kann (Minor leak). Die gefürchtetste Komplikation zerebraler Aneurysmata stellt die Ruptur mit nachfolgender Subarachnoidalblutung dar (siehe Kapitel 1.6).

1.4 Diagnostik der zerebralen Aneurysmata

1.4.1 Klinische Diagnostik

An erster Stelle der klinischen Diagnostik bei Verdacht auf ein zerebrales Aneurysma steht die (Fremd-) Anamnese. Hierbei werden alle im vorherigen Abschnitt genannten Symptome systematisch abgefragt und objektiviert, außerdem wird der aktuelle neurologische Status erhoben.

1.4.2 Bildgebende Diagnostik

Ein Aneurysmanachweis kann mittels Computertomographie (CT) – Angiographie, Magnetresonanztomographie (MR) – Angiographie, oder mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) erbracht werden.

Die CT-Angiographie (CTA) ist die in ihrer Durchführung schnellste und am raschesten verfügbare Untersuchungsmethode. Durch intravenöse Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels können die Arterien des Gehirns dargestellt werden. Die Sensitivität und Spezifität liegen bei etwa 95%. Ist das Aneurysma kleiner als 3 mm, sinkt die Sensitivität auf 86% [30, 48].

Im Rahmen der MR-Angiographie (MRA) sind grundsätzlich zwei verschiedene Untersuchungstechniken zur Darstellung zerebraler Aneurysmata möglich. Die kontrastmittelfreie, nichtinvasive TOF (= Time of Flight) macht sich den Effekt frisch einströmender Blutspins zu Nutze, die im Vergleich zu den bereits stationären Spins noch nicht durch das Magnetfeld der aufgezeichneten Schicht beeinflusst wurden. Diese Untersuchung findet vor allem Anwendung zur Diagnose bei Verdacht auf ein inzidentelles Aneurysma ohne Blutung oder zur Verlaufskontrolle, nicht aber zur Blutungsdiagnostik, da subarachnoidales Blut die Ergebnisse beeinflusst. Diese Methode benötigt lange Messzeiten und ist stark bewegungsanfällig [48, 77, 84].

Bei der kontrastmittelverstärkten MRA werden paramagnetische Kontrastmittel injiziert, derzeit hauptsächlich Gadoliniumchelate. Um einen spezifischen Gefäßabschnitt darzustellen, wird die Erstperfusion eines definierten Gefäßabschnittes im zeitlichen Ablauf korreliert mit einer kurzen Messesequenz. Die Messgeschwindigkeit ist hierbei, im Gegensatz zum vorher genannten Verfahren, sehr hoch. Allergische

Reaktionen sind selten und treten bei Applikation von Gadolinium bei Erwachsenen mit einer Häufigkeit von nur circa 0,07-0,48% auf. Beide Verfahren sind sowohl in 2D als auch in 3D verfügbar [29, 48, 60, 77, 84].

Es ist zu erwarten, dass die MRA mit Kontrastmittel mit Geräten mit 3 Tesla Feldstärke in den kommenden Jahren vor allem in der Diagnostik asymptomatischer Aneurysmata und der Verlaufskontrolle zunehmend an Bedeutung gewinnen wird [27, 48].

Bei der DSA handelt es sich um ein invasives, projektionsradiographisches Verfahren zur Gefäßdarstellung mit Einbringen eines Katheters über eine periphere Arterie. Über den Katheter wird Kontrastmittel (meist jodhaltig) appliziert. Störende Bildaspekte können subtrahiert und damit eliminiert werden. Das Risiko transienter oder permanenter neurologischer Defizite nach DSA bei inzidentellen zerebralen Aneurysmata beträgt etwa 0,3%, bei Patienten mit Subarachnoidalblutung und zerebralen Aneurysmata oder einer arteriovenösen Malformation (AVM) beträgt das Risiko 0,8% [16, 68].

Die Untersuchung mittels DSA gilt als Goldstandard bei der Suche nach zerebralen Aneurysmata, da man hierbei die exaktesten Daten bezüglich Lokalisation, Größe, Halsbreite bzw. dem Verhältnis von Aneurysmahals zur Aneurysmakuppel erhält, insbesondere auch bei sehr kleinen Aneurysmata.

Bei Verdacht auf ein akutes Blutungsgeschehen (Subarachnoidalblutung, SAB) dient die Computertomographie zum Blutungsnachweis, an die sich ggf. eine CT-Angio anschließt, um erste Informationen über das Vorhandensein und die Konfiguration zerebraler Aneurysmata zu erlangen. Zur Planung der Aneurysmaversorgung wird in aller Regel eine DSA benötigt. Wenn sich bei dringendem klinischen Verdacht kein Blut in der Bildgebung darstellen lässt (zum Beispiel bei kleinen Blutungen oder etwas länger zurückliegendem Ereignis), ist eine Lumbalpunktion zur Liquorgewinnung ein zuverlässiges diagnostisches Mittel. Der Liquor erscheint bei stattgehabter Blutung blutig (dies kann jedoch artifiziell durch die Punktion einer spinalen Vene vorkommen), nach wenigen Stunden verfärbt er sich durch das beim Hämoglobinabbau anfallende Bilirubin gelblich, sprich xanthochrom. Diese Gelbfärbung ist mehrere Tage lang nachweisbar. Darüber hinaus finden sich im Liquor noch mehrere Wochen nach stattgehabtem Blutungsereignis sogenannte

Siderophagen, also Makrophagen mit Eiseneinschluss. Bei Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung sollte jedoch vor einer Liquorpunktion immer die Computertomographie durchgeführt werden, da sich der klinische und neurologische Zustand des Patienten nach einer Lumbalpunktion bei Vorhandensein eines Verschlussdruckhydrozephalus (Liquorabflussblockade) verschlechtern kann [71].

1.5 Prognose der zerebralen Aneurysmata

Der natürliche Verlauf eines nicht rupturierten Aneurysmas ist nicht mit Sicherheit vorherzusagen. Viele Aneurysmata sind stabil und verändern sich im Verlauf der Zeit nicht. Patienten, bei denen man sich vorerst gegen eine Intervention entscheidet, sollten jedoch jährlich eine Kontroll-MRT erhalten, um Änderungen von Aneurysmagröße oder -konfiguration zu erfassen. Sollten sich derartige Veränderungen zeigen, wäre eine prophylaktisch-therapeutische Intervention indiziert [24, 40].

In der 1998 veröffentlichten ISUIA Studie wurde der natürliche Verlauf von 1449 Patienten mit unrupturiertem zerebralen Aneurysma in einer Multicenter-Studie in den USA und Kanada verfolgt. In diesem Patientenkollektiv lag das Rupturrisiko für Aneurysmata kleiner als 10 mm bei weniger als 0,05% pro Jahr. Ist das Aneurysma größer als 10 mm liegt das Rupturrisiko laut Studie bei etwa 0,5% pro Jahr, bei Giant-Aneurysmata (also Aneurysmata größer als 25 mm im Durchmesser) beträgt das Rupturrisiko 6% im ersten Jahr. Alter und Lokalisation waren hierbei unabhängige Prädiktoren für die Ruptur [2].

1.6 Akute Komplikation bei zerebralen Aneurysmata: Subarachnoidalblutung

1.6.1 Inzidenz und Symptome der Subarachnoidalblutung

Die gefürchtetste Komplikation eines zerebralen Aneurysmas ist die Ruptur. Rupturierte zerebrale Aneurysmata sind die häufigste Ursache für eine Subarachnoidalblutung (75-85%). In einer mehrere Länder umfassenden Studie von 2007 konnte eine Inzidenz der Subarachnoidalblutung von circa 6-9 pro 100 000 Personenjahren festgestellt werden, für Deutschland wurde eine Anzahl von 12 pro 100 000 Personenjahren errechnet [19, 25, 40, 50, 61, 100].

Die Ruptur steht oft in Zusammenhang mit Blutdruckanstiegen, beispielsweise bei körperlicher Anstrengung wie Pressen, Drücken, Husten oder dem Koitus, kann aber auch in völliger Ruhe auftreten. Das individuelle Rupturrisiko ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren. Zum einen von der Größe der Aneurysmata (je größer, desto gefährlicher), von der Lokalisation (hinterer Kreislauf ist gefährlicher als vorderer), von vorangegangenen subarachnoidalen Blutungen (steigern das Risiko), von der Konfiguration des Aneurysmas (multilobuläre Aneurysmata und solche mit einem hohen Hals-Aneurysma-Quotienten zeigen ein erhöhtes Rupturrisiko), vom Alter (der Altersgipfel der SAB liegt zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr, je älter und kranker der Patient, desto höher das Risiko), ebenso wie vom Geschlecht und Nikotinabusus (Frauen und Raucher mit erhöhtem Risiko) etc. Die Annahme, dass Frauen generell häufiger betroffen sind als Männer, scheint jedoch nicht für alle Populationen zuzutreffen. Im Allgemeinen wird das durchschnittliche Risiko für eine Ruptur angegeben mit 0,6-1,3% pro Jahr. Die kumulativen Rupturraten für Patienten ohne Vorgeschichte einer Subarachnoidalblutung bei Aneurysmata im vorderen Kreislauf liegen bei 0%, 2,6%, 14,5% und 40% für Aneurysmata kleiner als 7mm, 7-12mm, 13-24mm und 25 mm oder größer. Im Vergleich zu Raten von 2,5%, 14,5%, 18,4% und 50% für Aneurysmata derselben Größe, wenn der hintere Kreislauf und die Arteria communicans posterior betroffen sind [2, 35, 40, 48, 62, 63, 70, 73, 89, 101].

Symptome einer SAB können sein: Plötzlich auftretende Kopfschmerzen einer bisher unbekanntem Intensität, Übelkeit oder Erbrechen. Klinisch zeigen sich zusätzlich Meningismus, Lichtscheu, Elektrolytverschiebungen, Krampfanfälle und neurolo-

gische Defizite, die abhängig von der Lokalisation der Blutung Paresen, Neglect und Sehstörungen verursachen können. Auch epileptische Anfälle, Bewusstseinsstörungen und Tod gehören zu den möglichen Folgen [40, 48, 75].

In circa 20-30% der Fälle gehen dem Blutungsereignis Warnkopfschmerzen, sogenannte „minor leaks“ oder „sentinel headaches“ voraus [48, 75]. Man geht derzeit davon aus, dass es hierbei entweder zum Austritt kleinster Blutmengen aus Gefäßlecks kommt, die meist in der Bildgebung nicht erkennbar sind. Es könnte jedoch auch eine Änderung der Aneurysmakonfiguration, die Entstehung des Aneurysmas oder eine Einblutung in die Aneurysmawand zugrunde liegen. Minor leaks können ähnliche Symptome verursachen wie eine tatsächliche Subarachnoidalblutung. Wenn diese Beschwerden zum frühen Erkennen der Gefäßanomalie führen, kann sich hierdurch die Prognose der Patienten bessern [48].

1.6.2 Einteilung der Subarachnoidalblutung

Der klinische Schweregrad der Subarachnoidalblutung wird, beruhend auf dem Glasgow Coma Scale (GCS, Tabelle 2) [91], entsprechend der Klassifikation der World Federation of Neurological Societies (WFNS) eingeteilt (Tabelle 3) [92]. Zwischen Grad II und III wird durch das Fehlen oder Vorhandensein eines neurologischen Defizits unterschieden. Die früher verwendete Einteilung nach Hunt und Hess [49] verliert zunehmend an Bedeutung. Diese Einteilung diente früher der Einschätzung des operativen Risikos und ist stärker untersucherabhängig. In beiden Klassifikationen erhält ein Patient ohne Subarachnoidalblutung den Grad 0.

Punkte	motorische Reaktion	verbale Antwort	Augenöffnung
6	befolgt Aufforderung	---	---
5	gezielte Schmerzabwehr	orientiert	---
4	ungezielte Schmerzabwehr	desorientiert	spontan
3	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	unzusammenhängende Worte	auf Aufforderung
2	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz
1	keine Reaktion auf Schmerzreiz	keine verbale Reaktion	keine Reaktion

Tab. 2: Glasgow coma scale [91]

WFNS	GCS	Fokalneurologisches Defizit
0		Intaktes Aneurysma
I	15	Nein
II	13-14	Nein
III	13-14	Ja
IV	7-12	Ja / Nein
V	3-6	Ja / Nein

Tab. 3: Klassifikation nach der World Federation of Neurological Societies [92]

Des Weiteren wird die SAB auch anhand der computertomographischen Morphologie der Blutung nach Fisher eingeteilt (Tabelle 4) [37].

Grad	CT-Morphologie
1	Kein Blut
2	SAB von weniger als 1 mm Breite
3	SAB von mehr als 1 mm Breite aber ohne Einbruch ins Ventrikelsystem
4	SAB jeder Breite mit Ventrikeleinbruch oder Ausdehnung ins Gehirnparenchym

Tab. 4: Klassifikation der Blutung nach Fisher [37]

1.6.3 Outcome nach Subarachnoidalblutung

Die Letalität nach Subarachnoidalblutung liegt auch heutzutage noch bei 50-65%, davon versterben bereits 10-15% der Patienten noch bevor sie ein Krankenhaus erreichen. Etwa die Hälfte der Überlebenden erleidet eine bleibende Behinderung. Die ersten 24 Stunden nach der Blutung werden als die kritischsten betrachtet. Wichtige Parameter, die das Outcome beeinflussen, sind das Patientenalter, die Schwere der Subarachnoidalblutung nach WFNS und die Menge des ausgetretenen Blutes. Bei 5-30% aller nicht behandelten, bereits rupturierten Aneurysmata kommt es zu einer Reruptur, die in 70 bis 80% der Fälle den Tod zur Folge hat. Besonders die ersten zwei Wochen nach einer Subarachnoidalblutung sind hierfür kritisch [8, 13, 40, 46, 48, 89].

1.7 Aneurysmabehandlung

Das optimale Therapieregime bei unrupturierten zerebralen Aneurysmata ist weiterhin Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Erörterungen. Diskutiert werden sowohl die grundsätzliche Behandlungsindikation, als auch Zeitpunkt und Modalität des Behandlungsverfahrens. Hierbei muss immer eine Einzelfallentscheidung getroffen werden, die sowohl die Charakteristika des Patienten, als auch die Eigenschaften des Aneurysmas berücksichtigt [5, 7, 12, 39, 40, 55].

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2012 gibt es für Aneurysmata des vorderen Kreislaufs ohne Subarachnoidalblutung mit einem Durchmesser von weniger als 7 mm derzeit keine allgemeine Behandlungsindikation. Anders ist es bei asymptomatischen intrakraniellen Aneurysmata größer / gleich 7 mm: hier ist eine Behandlung generell indiziert, wobei das individuelle Risiko berücksichtigt werden muss (Alter, Allgemeinzustand, neurologischer Zustand etc.). Die Behandlungsindikation gilt ebenso für alle Aneurysmata des hinteren Kreislaufs, Aneurysmata nach stattgehabter Subarachnoidalblutung aus einem anderen Aneurysma und jedes symptomatische (kompressiv wirkende) Aneurysma [27]. Die Konfiguration der Aneurysmata spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Bei multilobulären Aneurysmata oder auch bei Tochteraneurysmata sollte ebenso die Indikation zur Versorgung gestellt werden, wie bei Änderungen der Konfiguration oder Größe in Verlaufskontrollen. Ein MRT-Screening für intrazerebrale Aneurysmata ist indiziert bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese für aneurysmatische Subarachnoidalblutungen bei mindestens zwei betroffenen erstgradig Verwandten, bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenkrankheit oder monozygoten Kozwillingen von Betroffenen [8, 27, 55, 79, 86]. Außerdem spielen die örtlichen Gegebenheiten der Klinik und der Erfahrungsschatz der behandelnden Ärzte eine wichtige Rolle. Dagegen muss immer das perioperative / periinterventionelle Risiko abgewogen werden.

Behandlungssicherheit und langfristige Ausschaltung des Blutungsrisikos sind die Hauptziele in der Behandlung nichtrupturierter zerebraler Aneurysmata.

Die Therapie der zerebralen Aneurysmata begann 1911, als Harvey Cushing den ersten Gefäßclip entwickelte, den sogenannten „Silver Clip“ oder „Cushing Clip“, mit dem er blutende Gefäße schnell verschließen konnte und so den hohen intra-

operativen Blutverlust bei zerebralen Operationen reduzieren konnte. Der Erste, der einen solchen Clip an einem zerebralen Aneurysma verwendete, war allerdings Walter Dandy im Jahre 1937 [22, 85]. Daneben gab es bereits frühzeitig Versuche Aneurysmata mittels Partikeln zu thrombosieren oder Drähte und Coils im Aneurysma zu platzieren. Mit den genannten Drähten wurde bereits in den 1970er Jahren experimentiert, revolutioniert wurde die interventionelle Therapie allerdings erst 1990 mit der Entwicklung des Guglielmi Detachable Platinum Coils (GDC), der 1995 in Deutschland zugelassen wurde [43].

Die bisher größte prospektive Multicenterstudie zur Therapie nicht rupturierter Aneurysmata von Wiebers et al. aus dem Jahre 2003 mit 4060 nicht rupturierten intrazerebralen Aneurysmata ergab eine Gesamtmorbidität und –mortalität bei 1917 mikrochirurgischen Eingriffen von 13,2% nach 30 Tagen bzw. 12,2% nach einem Jahr. Bei den 451 endovaskulär versorgten Patienten lagen die Zahlen bei 9,1 bzw. 9,5% [101].

1.7.1 Mikrochirurgische Versorgung mittels Clipping

Wie bereits erwähnt nahm die neurochirurgische Aneurysmabehandlung ihren Anfang zu Beginn des 20. Jahrhunderts.

Der mikrochirurgische Verschluss des Aneurysmahalses mittels Clipping ist dominierend indiziert bei Aneurysmata des vorderen Kreislaufs, bei sehr großen (Giant-) und sehr kleinen Aneurysmata, bei jüngeren Patienten (besserer Allgemeinzustand, hohe Rezidivwahrscheinlichkeit beim Coiling) und bei Aneurysmata, die durch eine lokale Kompression von benachbarten Strukturen symptomatisch sind.

Der Patient wird hierzu, je nach Lage des Aneurysmas, einer operativen Eröffnung der knöchernen Schädeldecke unterzogen. Anschließend wird anhand von anatomischen Leitstrukturen das Aneurysma aufgesucht und dargestellt. Das Ziel ist es, einen Clip über den gesamten Hals des Aneurysmas zu platzieren und es damit komplett von der Zirkulation auszuschließen, ohne dabei andere Gefäße oder Gefäßabgänge zu beeinträchtigen (Abbildung 4). Intraoperativ wird die korrekte Clipplatzierung durch die Mikro-Dopplersonographie überprüft. Hiermit kann ein residualer Blutfluss im Aneurysmalumen diagnostiziert werden. Unterstützende

Maßnahmen wie exakte Blutdruckeinstellung, die Gabe osmotisch wirksamer Diuretika, Vasospasmusprophylaxe, gezielte Hyperventilation oder Hypothermie können zur Neuroprotektion zusätzlich durchgeführt werden.

Die Ausschaltquote ist bei der mikrochirurgischen Versorgung sehr hoch mit 86,3-91,8%, außerdem ist die Rezidivquote bei komplett geclippten Aneurysmata mit 0,59-2,4% sehr niedrig. Das jährliche Rezidivrisiko liegt bei etwa 0,02-0,5% [20, 23, 33, 95]. Routinemäßig ist daher bei komplett geclippten Aneurysmata eine angiographische Kontrolle im Verlauf nicht indiziert, die Nachsorge ist damit für die Patienten unkomplizierter und durch die fehlende Notwendigkeit weiterer Angiographien risikoärmer. Bei positiver Familienanamnese oder multiplen Aneurysmata hingegen sollte routinemäßig eine Kontrollangiographie nach 5 bzw. 10 Jahren durchgeführt werden. Es gibt jedoch Studien, die sich auch bei geclippten Aneurysmata generell für eine postoperative Kontrollangiographie aussprechen [48, 67].



Abb. 4: schematische Darstellung eines geclippten Aneurysmas [6]

1.7.2 Endovaskuläre Versorgung mittels Coiling

Eine weniger invasive Therapiemöglichkeit stellt das Coiling dar. Seit der Entwicklung der GDC 1990 tritt die endovaskuläre Therapie der zerebralen Aneurysmata zunehmend in den Vordergrund.

Diese Methode ist vor allem indiziert bei Aneurysmata mit schmalen Hals, sowie bei Aneurysmata des hinteren Kreislaufs, außerdem bei älteren / kränkeren Patienten, chirurgisch unzugänglichen Aneurysmata, bei Patienten, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen müssen, sowie Patienten in klinisch kritischem post-hämorrhagischen Zustand [40].

Beim Coiling wird das Aneurysma über einen in die Arteria femoralis in Seldingertechnik eingebrachten Mikrokatheter aufgesucht und mittels eingebrachter Metallspiralen von innen aufgefüllt. Das Ziel ist es, durch die eingebrachten Coils eine Verringerung der Perfusion zu erreichen und eine Thrombosierung des Aneurysmas zu induzieren (Abbildung 5). Dies wird inzwischen auch durch Zusatzmaterialien auf den Coils unterstützt (bioaktive oder mechanische Zusatzstoffe wie beispielsweise Cerecyte oder HydroCoil) [48].

Eine komplette Ausschaltung des Aneurysmas gelingt bei der endovaskulären Versorgung, je nach Quelle, bei 42-86,5%. Die Rezidivquote ist relativ hoch, mit 14-27,4% [18, 20, 45, 48, 72, 83, 90, 94, 101]. Eine angiographische Kontrolle ist daher regelmäßig notwendig.

Zeigen sich hier noch durchflossene Restvolumina im Aneurysma, zum Beispiel durch Coilkompaktierung, ist entweder ein erneuter Eingriff oder zumindest die engmaschige Verlaufsbeobachtung zu diskutieren [83, 89].

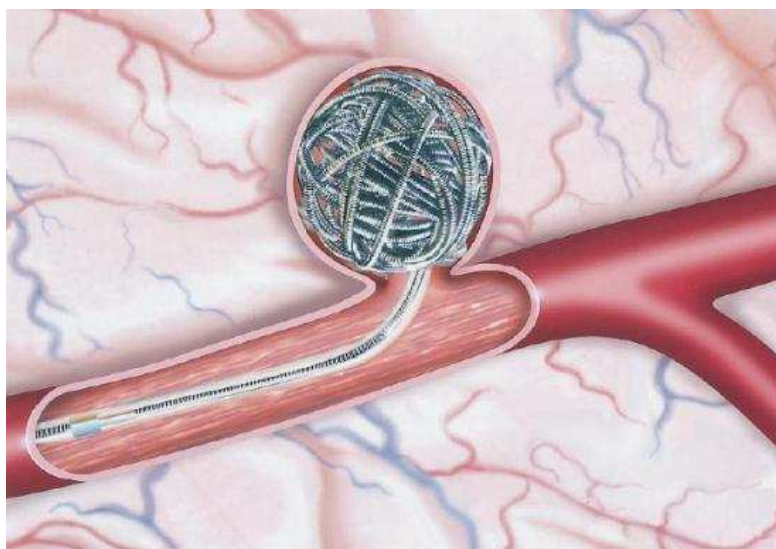


Abb. 5: schematische Darstellung eines gecoilten Aneurysmas [6]

1.7.3 Andere Verfahren / begleitende Maßnahmen

Im Rahmen der Versorgung ist in seltenen Fällen das sogenannte Trapping nötig. Hierbei wird das Aneurysma durch dauerhaften proximalen und distalen Verschluss des Trägergefäßes komplett ausgeschaltet. Dies kann endovaskulär oder mikrochirurgisch durchgeführt werden. Diese Methode ist jedoch für spezielle Fälle reserviert, da hierdurch die hirnersorgende Arterie vollständig okkludiert wird und in der Folge der zerebrale Blutfluss im nachgeschalteten Perfusionsareal erheblich reduziert sein kann, sodass häufig vorab ein Okklusionstest durchgeführt wird, um zu sehen, ob der Patient unter der Testokklusion neurologische Symptome entwickelt.

An operativen Optionen steht außer dem Clipping noch das Wrapping zur Verfügung. Hierbei wird das Aneurysma mittels Umwicklung wandverstärkt. Dies kann mit Teflon, Fibrinkleber oder einem Polymernetz erfolgen und soll vor einem Einriss schützen [40].

Im Rahmen der konservativen, beziehungsweise supportiven Therapie sollte auf eine strenge Einstellung des Blutdruckes geachtet werden, um akute Exazerbationen mit erhöhter Gefahr der Aneurysmaruptur zu vermeiden.

1.7.4 Beurteilung

Es existieren keine präzisen und global anerkannten Standards hinsichtlich Indikation und Art der Behandlung von Patienten mit inzidentellen Aneurysmata. In Abhängigkeit von den lokalen, technischen und personellen Bedingungen bestehen noch immer deutliche Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens. Zunehmend tritt die operative Versorgung aufgrund ihrer Invasivität in den Hintergrund, die Anzahl der endovaskulär versorgten Pat nimmt zu. Die Entscheidung, welche Therapie angewandt wird, ist von vielen Faktoren abhängig und muss interdisziplinär getroffen werden, einige Orientierungshinweise finden sich in der Literatur:

Faktoren, die für ein Clipping sprechen [40]:

- Junger Patient
- Aneurysma der Arteria cerebri media
- Symptome aufgrund der Aneurysmagröße

Faktoren, die für ein Coiling sprechen [40]:

- Ältere Patienten
- Schlechter Allgemeinzustand
- Halsdurchmesser unter 4 mm
- Aneurysma des hinteren Kreislaufs

1.8 Komplikationen im Rahmen der Versorgung

1.8.1 Intraprozedurale Rupturen

Zu einer intraprozeduralen Aneurysmaruptur (IAR) kann es bei der chirurgischen Versorgung im Rahmen der Präparation oder während des Aufbringens des Aneurysmaclips kommen. Beim Coiling kann dies geschehen als Folge einer Perforation durch den Mikrokatheter oder durch die eingebrachten Coils. Um das Risiko für eine intraprozedurale Ruptur zu verringern, wird von einigen Operateuren eine vorübergehende komplette Okklusion des tragenden Gefäßes vorgenommen. Es konnte gezeigt werden, dass hierdurch das Risiko für eine Ruptur statistisch signifikant vermindert werden kann, es konnte sogar ein signifikant gebessertes Outcome festgestellt werden [26, 59].

Angaben dazu, inwiefern eine intraprozedurale Ruptur mit einer Verschlechterung des Outcomes bei der Versorgung von inzidentellen intrazerebralen Aneurysmata einhergeht, finden sich jedoch in der Literatur nicht.

In der prospektiven ISUIA Studie von 1998 und der Folgestudie ISUIA II von 2004 wird zwar auf die prozedurbezogene Morbidität und Mortalität eingegangen, inwieweit dies jedoch mit einer intraprozeduralen Ruptur oder einer periprozeduralen Ischämie zusammenhängt, wird nicht erläutert [2, 101].

Die einzige Studie, die gezielt prozedurbezogene Ereignisse untersuchte, hierbei jedoch auf Patienten mit stattgehabter SAB fokussiert war, ist die sogenannte CARAT-Studie (Cerebral Aneurysm Rerupture after Treatment) aus dem Jahre 2008. Die Prävalenz von intraprozeduralen Rupturen war hier signifikant höher in der Gruppe der geclippten (19%) als der gecoilten (5%) Aneurysmata. Das Risiko für Tod und neurologische Einschränkungen aufgrund einer prozedurbezogenen Ruptur war signifikant höher bei endovaskulärer (63%) Behandlung im Vergleich zur Mikrochirurgie (31%). Es bleibt jedoch fraglich, inwieweit die intraprozedurale Ruptur neben der prognostisch schwerwiegenden Subarachnoidalblutung zum schlechteren Outcome beigetragen hat [34].

1.8.2 Ischämien

Unter einer Ischämie versteht man eine Minderdurchblutung und damit eine reduzierte oder unterbrochene Sauerstoffversorgung von Gewebe. Man unterscheidet eine komplette von einer inkompletten Ischämie. Die Zeit, die zerebrales Parenchym ohne Sauerstoff unbeschadet überstehen kann, wird allgemein mit weniger als fünf Minuten angegeben, danach können irreversible Hirnschäden auftreten [35].

Als Ursache für eine zerebrale Minderdurchblutung kommen Embolien, Stenosen, Vasospasmen (siehe Kapitel 1.8.3) oder raumfordernde Blutungen in Frage. Bei den nicht rupturierten Aneurysmata finden sich häufig Teilthrombosierungen, sich davon ablösende Thrombusanteile sind durch die nachfolgende arterielle Embolie häufig verantwortlich für die Durchblutungsstörung.

Ischämien können asymptomatisch bleiben, sie können aber auch vorübergehende oder permanente Ausfallserscheinungen verursachen. Je nach minderversorgtem Gebiet können dies Störungen der Motorik bis hin zu einer Halbseitensymptomatik sein, jedoch auch Seh- oder Sprachstörungen, aber auch Epilepsie und Erhöhung des Hirndrucks. Werden sie frühzeitig erkannt, kann eine entsprechende Therapie eingeleitet werden, um den Blutfluss wieder herzustellen, zum Beispiel mit Fibrinolytika bei embolischem Geschehen oder Kalziumantagonisten bei Vasospasmus [47, 48]. McLaughlin et al. berichten von symptomatischen Ischämien bei 3,5% der nicht rupturierten Aneurysmata [66]. Als Ursache für eine zerebrale Ischämie werden sie in 0,47-6,6% der Fälle beschrieben [15, 74, 78]. Zumeist konnte eine intraaneurysmale

Thrombosierung in der Bildgebung nachgewiesen werden, der fehlende Nachweis darf jedoch nicht als fehlendes Vorhandensein selbiger interpretiert werden [15].

Die Datenlage bezüglich periprozeduraler Ischämie nach Clipping oder Coiling ist äußerst limitiert, klinische Angaben zu daraus resultierender Klinik, Morbidität und Outcome fehlen bisher komplett.

1.8.3 Vasospasmus

Unter einem Vasospasmus versteht man eine krampfartige, reflektorische Verengung des Gefäßlumens durch eine Steigerung der Aktivierung der glatten Gefäßmuskulatur. Hierdurch kann es zu einer vorübergehenden oder auch permanenten lokalen Durchblutungsstörung kommen. Der Vasospasmus kann durch verschiedene Reize ausgelöst werden, zum Beispiel nach Subarachnoidalblutung, Operation, Schädeltrauma oder als Folge entzündlicher Veränderungen im Liquorraum [40].

Bei unrupturierten zerebralen Aneurysmata tritt ein Vasospasmus bei bis zu 20% der behandelten Patienten auf, häufiger bei den mikrochirurgisch versorgten Patienten, als bei den gecoilten [47], wobei der Mechanismus der Vasospasmusentstehung nicht geklärt ist.

Wesentlich häufiger tritt ein Vasospasmus im Rahmen einer Subarachnoidalblutung auf, hier finden sich in der Literatur Inzidenzen von 30 bis zu 70%. In der Regel tritt er zwischen dem 4. und 14. Tag nach der SAB auf [35, 44, 47, 48].

Zur Überwachung und rechtzeitigen Intervention wird empfohlen postprozedural mindestens alle 48 Stunden eine Dopplersonographie der intrakraniellen Gefäße durchzuführen. Wird der Vasospasmus früh entdeckt und entsprechend interveniert, sind die Folgen meist reversibel. Zur Prophylaxe wird der Kalziumantagonist Nimodipin verabreicht, als Therapie bei manifestem Vasospasmus wird in erster Linie die Triple-H-Therapie angewandt (Hypervolämie, Hämodilution, Hypertonie), bei schweren Fällen kann jedoch auch eine intravasale Therapie notwendig werden (intraarterielle Infusion von Vasodilantien oder Ballondilatation) [4, 21, 47, 48].

1.9 Fragestellung

Ziel dieser Studie war es zum einen, Prävalenz und klinische Folgen von intraprozeduralen Rupturen und periprozeduraler Ischämie bei der Behandlung symptomatischer und asymptomatischer unrupturierter intrakranieller Aneurysmata aufzuzeigen. Zum anderen sollten Risikofaktoren für Gesamtmorbidität / Mortalität, intraprozedurale Ruptur und periprozedurale Ischämie detektiert werden. Aufgrund der individualisierten interdisziplinären Behandlungsentscheidung soll diese Studie keinen Vergleich zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten darstellen, da mikrochirurgisch und endovaskulär behandelte Patienten in Anbetracht der unterschiedlichen Behandlungsindikationen keine vergleichbaren Kollektive darstellen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die Studie wurde als retrospektive Single-Center Studie an der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern in München durchgeführt. Untersucht wurden alle von 1999 bis Juni 2010 erfassten Patienten mit zerebralen Aneurysmata, bei denen in der Vorgeschichte kein Blutungsereignis aus diesem Aneurysma aufgetreten war.

Zur Erhebung der Daten wurde die Vorgeschichte der Patienten anhand der Akten aufgenommen, des Weiteren wurde die klinische Anamnese erfasst. Interventionsprotokolle und Operationsberichte wurden bezüglich intraoperativer / interventioneller Besonderheiten, wie intraoperativer Aneurysmaruptur, temporärem Clipping, Verkalkungen, Ballonokklusion und Stentremodelling ausgewertet. Die radiologischen Befunde wurden bezüglich postinterventioneller / -operativer Subarachnoidalblutung, Parenchymblutung und Ischämie ausgewertet. Die klinischen Verläufe wurden anhand der Aufzeichnungen in den Akten (Intensivunterlagen) und der Arztbriefe bei Entlassung bzw. Wiedervorstellung erfasst, bei acht Patienten wurde das Follow-up telefonisch komplettiert.

2.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit mindestens einem unbehandelten, nicht rupturiertem zerebralen Aneurysma, die in der Neurochirurgischen Klinik oder Neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikum Großhadern versorgt worden sind und bei denen kein Anhalt für eine stattgehabte Subarachnoidalblutung aus dem zu versorgenden Aneurysma bestand (präoperativ anhand der Anamnese, bzw. erfolgter Untersuchungen oder intraoperativ anhand des Situs). Dabei war es nicht von Bedeutung, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Versorgung bezüglich des Aneurysmas symptomatisch waren oder nicht. Aneurysmata, die im Rahmen einer Subarachnoidalblutung aus einem anderen, bereits versorgten Aneurysma entdeckt wurden, aber sicher nicht die Blutungsquelle waren, wurden ebenfalls in die Analyse eingeschlossen.

2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden fusiforme, traumatische, AVM-assoziierte oder mykotische / infektiös bedingte Aneurysmata.

Aneurysmata, die im Rahmen einer sogenannten „minor leak“-Symptomatik auffällig waren wurden nicht eingeschlossen, ebenso wie Patienten mit einer bislang ätiologisch ungeklärten stattgehabten Hirnblutung. Desweiteren wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen sich intraoperativ Veränderungen des Gehirns zeigten, die Hinweise auf eine stattgehabte Blutung lieferten, wie Blutungsreste oder Hämosiderinauflagerungen. Der Nachweis einer Subarachnoidalblutung im Liquor (Fisher I) führte ebenfalls zum Ausschluss.

Aneurysmarezidivbehandlungen nach mikrochirurgischen oder endovaskulären Behandlungen wurden nicht erfasst.

Patienten, die bei Diagnose des Aneurysmas unfähig waren, zu kommunizieren oder anderweitig begründete schwerwiegende neurologische Einschränkungen zeigten (Gehirntumor, Bettlägerigkeit, Demenz) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.4 Patientendaten

Es wurden präklinische Daten erhoben bezüglich Alter, kardiovaskulärer Risikofaktoren (Rauchen, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertonus, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, bekannte Gefäßstenosen, Einnahme von Medikamenten), Besonderheiten in Hinblick auf die Gerinnungssituation, sowie bei symptomatischen Aneurysmata Art und Ausmaß der klinischen Symptomatik.

Bei allen Patienten wurde zum Aneurysmanachweis, zur Bestimmung der Größe, Lokalisation und Konfiguration des Aneurysmas, und zur Abklärung des Vorhandenseins von weiteren Aneurysmata obligatorisch eine DSA mit 3D-Rekonstruktion durchgeführt.

Außerdem musste eine aktuelle MRT vorliegen zur Beurteilung der topographischen Lage, des Vorhandenseins von Teilthrombosierungen und um die räumliche Nähe zu nervalen Strukturen zu bestimmen.

2.5 Therapieentscheidung

Alle im Behandlungszeitraum versorgten Aneurysmata wurden in einem interdisziplinären Board besprochen, hierbei nahmen Neurochirurgen, Neuroradiologen und Neurologen teil.

Die Therapieentscheidung folgte den Empfehlungen zur Behandlung nichtrupturierter zerebraler Aneurysmata der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie [27].

Faktoren, die für eine Aneurysmaausschaltung sprechen sind junges Alter, Aneurysmadurchmesser über 10 mm, Aneurysmata des hinteren Kreislaufs, bereits stattgehabte Ruptur eines anderen Aneurysmas, symptomatische Aneurysmata, Aneurysmata mit besonderer Konfiguration (lobuliert oder Tochteraneurysmata), anamnestische Risikofaktoren (zum Beispiel familiäre Häufung), sowie jüngere Patienten [79, 80].

Patienten, für die die genannten Faktoren nicht zutreffen, können in der Regel beobachtet werden unter jährlicher Kontrolle von Aneurysmagröße und Konfiguration mittels MRT oder DSA und Reevaluation des weiteren Therapieregimes [79, 80].

Patienten, auf die einer oder mehrere der oben genannten Risikofaktoren zutreffen, wurde eine Aneurysmaversorgung empfohlen, wobei die Entscheidung über das Verfahren immer individuell getroffen wurde. Dies geschah dominierend auf der Basis der individuellen Aneurysmaeigenschaften (Größe, Morphologie, Konfiguration, Lokalisation, Beteiligung des tragenden oder abgehenden Gefäßes in die Aneurysmabasis etc.). Die Konfiguration spielt hierbei eine große Rolle, denn nicht jedes Aneurysma ist der endovaskulären Versorgung zugänglich. Bei ungünstigem Verhältnis des Aneurysmahalses zur Aneurysmakuppel oder einem aus dem Aneurysma abgehenden Gefäßast wurde in der Regel zugunsten eines Clipping entschieden. Bei Aneurysmata des hinteren Kreislaufes wurde gewöhnlich ein Coiling durchgeführt. Zum Anderen waren für die Therapieentscheidung aber auch die individuellen Patienteneigenschaften relevant (allgemeiner und neurologischer Zustand, Alter, Lebenserwartung und Lebensqualität, Komorbiditäten, Blutungsrisiko, Risiken der Behandlungsverfahren und Patientenwunsch bezüglich des Therapieverfahrens).

Wenn beide Behandlungsmöglichkeiten mit gleichem Komplikationsrisiko durchführbar waren, wurden die Patienten intensiv sowohl von neurochirurgischer als auch von neuroradiologischer Seite beraten und die Vor- und Nachteile mit Ihnen besprochen bis eine gemeinsame Entscheidung getroffen werden konnte.

2.6 Erhobene Daten während der Aneurysmaversorgung

In beiden Behandlungsmodalitäten wurde anhand der Operations- / Interventionsberichte festgehalten, ob es während der Versorgung zu einer intraoperativen Ruptur des Aneurysmas kam. In diesem Fall wurden sowohl Zeitpunkt der Ruptur während der Operation / Intervention, als auch deren Ursache (Halseinriss, Ruptur am Dom des Aneurysmas, Coilperforation etc.), Blutungsdauer sowie Versorgungsart der Blutung (vorübergehendes Clipping, Balloninflation oder Verfahrenswechsel) erfasst.

2.7 Postoperativer / postinterventioneller Verlauf

Kam es während der Versorgung zu einer Ruptur wurde unmittelbar im Anschluss eine Computertomographie durchgeführt, um das Ausmaß der Blutung zu erfassen. Hier wurde unterschieden zwischen

- Sulkusblutung oder Blut in einer Zisterne
- Blut in mehr als einer Zisterne
- zisternaler Tamponade
- raumfordernder intraparenchymaler bzw. intraventrikulärer Blutung.

Die periprozedurale Ischämie wurde computertomographisch und / oder kernspintomographisch erfasst. Der Zeitpunkt nach Operation / Intervention wurde dokumentiert. Es zeigten sich unterschiedliche Ausprägungen der Ischämie:

- Perfusionsdefizit im CT oder MRT
- inkompletter territorialer Infarkt im nativen CT in einem oder mehreren Gefäßterritorien
- kompletter territorialer Infarkt
- venöse Stauungsblutung.

Postoperativ erhielten die Patienten in der Regel eine Vasospasmusprophylaxe (Kalziumkanalblocker), adäquate Schmerztherapie und regelmäßige neurologische Untersuchungen. Der Blutdruck wurde eingestellt und es wurde auf eine adäquate Lagerung der Patienten geachtet. Außerdem war eine Thromboseprophylaxe ab dem ersten postoperativen Tag obligat. Die Mobilisation der Patienten war ab dem 1. postoperativen Tage erlaubt, sofern der Allgemeinzustand das zuließ. Die Gabe von Kortikosteroiden (Dexamethason) erfolgte während der ersten 24 Stunden [40, 48, 89].

Eine Bilddiagnostik (CCT oder MRT) wurde routinemäßig bei allen Patienten durchgeführt. Bei postoperativ neu aufgetretenen neurologischen Defiziten wurde umgehend eine Computertomographie mit zusätzlichen Perfusionssequenzen, beziehungsweise ein MRT mit Diffusions- und Perfusionssequenzen angefertigt, um eine Blutung oder Ischämie zu diagnostizieren.

Jedes Auftreten eines neuen neurologischen Defizits im Gesamtkollektiv wurde erfasst. Der Schweregrad und die Dauer der neurologischen Defizite (vorübergehend vs. permanent, das heißt in dieser Studie im letzten Follow-up noch vorhanden) wurden dokumentiert. Auch bei klinisch asymptomatischen Patienten wurde festgehalten, ob eine postoperative / ~interventionelle Subarachnoidalblutung oder eine zerebrale Ischämie in der Routinebildgebung (CCT, MRT) detektiert wurde.

Das Auftreten von Krampfanfällen wurde ebenso dokumentiert, wie ein postinterventioneller Hydrozephalus. Hierunter versteht man eine Erweiterung der Ventrikelräume des Gehirns. Dies kann die Anlage einer Ventrikel drainage oder eines Shunts notwendig machen. Des Weiteren wurden Daten bezüglich jedweder konsekutiver Intervention nach IAR oder periprozeduraler Ischämie (dekompressive Kraniotomie, Hämatomausräumung, Anlage eines Ventrikelkatheters zur

Hirndruckmessung) oder aber auch ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation erfasst.

Postoperativ wurden alle Patienten auf der Intensivstation unter engmaschigen Kontrollen des Glasgow Coma Score (GCS) überwacht. Neben einer arteriellen Blutdruckmessung (mittlerer arterieller Druck) wurde der intrakranielle Druck im Falle einer postoperativ / interventionell gelegten Hirndruckmessungssonde erfasst. In den ersten drei postoperativen Tagen wurde eine transkraniale Dopplersonographie zum Ausschluss eines zerebralen Vasospasmus durchgeführt.

2.8 Klinischer Verlauf und Follow-up

Das Auftreten von Krampfanfällen, revisionsbedürftigen Subduralhämatomen, Hämatomen und Abszessen der Leiste, Infektionen, endokrinologischen und ophthalmologischen Störungen, Shuntpflichtigkeit bei postoperativ / ~interventionellem Hydrozephalus, aber auch kardiale, pulmonale und renale Störungen wurden als Komplikationen aufgenommen und als Morbidität erfasst.

Das Outcome wurde mit Hilfe des Glasgow Outcome Scale (GOS), siehe Tabelle 5, und der Scandinavian Stroke Scale (SSS), siehe Tabelle 6, ermittelt, jeweils bei Entlassung und bei der letzten Vorstellung in der Klinik.

Der Glasgow Outcome Scale ist eine symptomorientierte Skalierung, um Patienten mit zerebraler Beeinträchtigung objektiv einzustufen und eine Aussage bezüglich des Outcomes zu geben. Er wurde erstmalig von Jennett und Bond im Jahre 1975 eingeführt zur Beurteilung von Patienten nach Schädeltrauma und hat sich seitdem etabliert zur klinischen Quantifizierung aller Patienten nach zerebraler Schädigung, ob nach Trauma, Blutung oder Ischämie. Der GOS wird in Werten von 1 bis 5 angegeben [52, 53].

Grad	Klinik
1	Tod
2	Apallisch (bleibender vegetativer Zustand)
3	Schwer eingeschränkt (geistig +/- körperlich); auf dauernde Versorgung angewiesen
4	Mäßig eingeschränkt; weitgehend selbstständig, deutliche psychische +/- neurologische Störung
5	Gute Erholung; nicht / leicht eingeschränkt; normale Lebensführung trotz evtl. geringer Ausfälle

Tab. 5: Glasgow Outcome Scale übersetzt nach Jennett [52]

Beim Scandinavian Stroke Scale handelt es sich um einen neurologischen Score zur Beurteilung der akuten Prognose und des Langzeitoutcomes bei Patienten mit ischämischen Hirninfarkten. Er wurde 1985 von der Scandinavian Stroke Study Group entwickelt. Untersucht werden hierbei Bewusstsein, Orientierung, Augenbewegungen, Sprache, Gesichtslähmung, motorische Aktivität und Kraft der oberen bzw. unteren Extremität und die Mobilität. Der SSS erweitert den GOS um die Erfassung von funktionellen Aspekten, gemessen in Werten von 0-58 Punkten [42, 64].

Die Zeitspanne bis zum letzten Follow-up wurde erfasst. Bei 8 Patienten erfolgte eine telefonische Befragung, um das Follow-up zu komplettieren.

Eine Kontrollangiographie (DSA) wurde bei den endovaskulär versorgten Aneurysmata nach den ersten 6 Monaten, dann in jährlichen Abständen durchgeführt, bei mikrochirurgischen versorgten Aneurysmata erfolgte postoperativ routinemäßig eine CT-Angiographie.

Bewusstseinslage	
6	Wach
4	Somnolent / voll orientiert
2	Somnolent / nicht voll orientiert
Augenbewegungen	
4	Keine Blicklähmung
2	Blicklähmung
0	Konjugierte Deviation
Kraftentfaltung Arm	
6	Normal (Kraftgrad 5)
5	Armhebung mit reduzierter Kraft (KG 4)
4	Armhebung mit Ellenbogenflexion (KG 3)
2	Bewegung nicht gegen Schwerkraft möglich (KG 2)
0	Plegie (KG 0)
Kraftentfaltung Hand	
6	Normal (Kraftgrad 5)
4	KG reduziert, aber voller Bewegungsumfang
2	Handfläche wird mit den Fingern nicht erreicht
0	Plegie (KG 0)
Kraftentfaltung Bein	
6	Normal (KG 5)
5	Beinhebung mit reduzierter Kraft (KG 4)
4	Beinhebung mit Knieflexion (KG 3)
2	Bewegung nicht gegen Schwerkraft möglich (KG 2)
0	Plegie (KG 0)
Orientiertheit	
6	Person, Zeit und Ort
4	2 der oben genannten
2	1 der oben genannten
0	desorientiert
Sprache	
10	Keine Aphasie
6	Eingeschränkter Sprachgebrauch
3	Keine Sätze, aber mehr als ja / nein
0	Ja / nein oder weniger
Fazialisparese	
2	Keine
0	Vorhanden
Gang	
12	Gehen 5 Meter ohne Hilfe
9	Gehen mit Hilfe
6	Gehen mit Hilfe einer anderen Person
3	Sitzen ohne Hilfe
0	Bettlägerig

Tab. 6: Scandinavian Stroke Scale [42, 64]

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Unterstützung durch das Institut für Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität erstellt. Die statistischen Analysen wurden mittels der SigmaStat statistical Software (Version 3.0; SPSS Science, Inc., Chicago, IL) berechnet. Gruppenvergleiche von demographischen und klinischen Eigenschaften wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für kategorische Variablen und dem Fisher's-Exact-Test bei der Analyse der Kontingenztafeln mit kleiner Probenanzahl kategorischer Daten durchgeführt. Der Students' t-Test wurde für kontinuierliche Variablen und der Mann-Whitney-Wilcoxon Test für nichtparametrische Daten verwendet. Da die Fallzahl der Ereignisse nicht hoch genug war, um eine multivariate Analyse durchzuführen, wurde die Berechnung für Risikofaktoren für Morbidität, Mortalität, aber auch für intraprozedurale Ruptur und periprozedurale Ischämie auf einer univariaten Basis vollzogen. Die Ergebnisse werden präsentiert als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) oder Median und Range. Das Signifikanzlevel wurde festgesetzt bei $p \leq 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Es wurden im Zeitraum von 1999 bis Juni 2010 insgesamt 563 unrupturierte intrakranielle Aneurysmata bei 495 Patienten behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 52,4 Jahren ($\pm 10,5$). Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 2:1. 363 Aneurysmata wurden mikrochirurgisch versorgt (321 Patienten), ein endovaskulärer Aneurysmaverschluss erfolgte bei 200 Aneurysmata (174 Patienten). Bei 68 Patienten wurde mehr als ein nicht rupturiertes Aneurysma behandelt (42 Clipping, 26 Coiling).

Die Patientendaten sind in Tabelle 7 dargestellt.

		Clipping (n=363)	Coiling (n=200)	p
Alter	(Jahre, Mittel [SD])	52.3 [10.4]	52.4 [10.7]	n.s.
Frauen	n (%)	249 (68.6%)	127 (63.5%)	n.s.
Multiple Aneurysmata	n (%)	129 (40.2%)	66 (37.7%)	n.s.
Max. Aneurysmadurchmesser [mm]				
Mittel		8.5	11.2	0.001
Range		2-31	2.5-35	
Symptomatische/asymptomatische Aneu.		45 / 318	47 / 153	0.001
Durchmesser sympt./asympt. Aneu.	Mittel [mm]	13.3 / 7.8*	17.2 / 8.7*	0.001*
Aneurysmalokalisation	n (%)			
Ratio ant. / post. Kreislauf	%	93 / 7	64 / 36	0.001
ICA		97 (27)	61 (30)	
ACA / AcomA		51 (14)	24 (12)	
MCA		122 (34)	1 (0.5)	
PcomA		68 (19)	43 (21)	
VA/PICA/AICA/SCA/PCA		22 (6)	20 (10)	
BA		3 (0.8)	51 (25)	
Vorgeschichte SAB	(anderes Aneu.) n (%)	44 (12.1%)	22 (11%)	n.s.
Krankenhausaufenthalt	(Tage, Mittel [SD])	9.3 [3.8]	6.6 [2.9]	0.001
Follow-up	(Monate, Mittel [SD])	12.6 [8.3]	14.1 [9.5]	n.s.

Tab. 7: Patientendaten

(*: Durchmesser symptomatischer / asymptomatischer Aneurysmata in beiden Behandlungsarmen)

Insgesamt 92 Aneurysmata wurden als symptomatisch klassifiziert, 45 (12,4%) der mikrochirurgisch und 47 (23,5%) der endovaskulär versorgten Aneurysmata ($p = 0,001$). Dies äußerte sich durch Hirnnervenlähmungen ($n = 34$), transiente ischämische Attacken (TIA), einen embolischen Infarkt aus dem Aneurysma ($n = 47$) oder Hirnstammkompression ($n = 11$). 471 Aneurysmata wurden als asymptomatisch eingestuft. Davon waren 405 inzidentelle Aneurysmata, die im Rahmen der Kopfschmerz-, oder Schwindelabklärung oder anderen neurologischen Symptomen detektiert wurden und 66 Aneurysmata nach stattgehabter Subarachnoidalblutung aus einem anderen bereits versorgten Aneurysma.

Die Aneurysmagröße betrug im Mittel 8,5 mm (Range 2 - 31 mm) im mikrochirurgischen und 11,2 mm (Range 2,5 - 35 mm) im endovaskulären Behandlungsarm ($p = 0,001$). Die Durchmesser der symptomatischen Aneurysmata waren in beiden Gruppen signifikant größer ($p = 0,001$, siehe Tabelle 1).

Bei der Aneurysmalokalisation (vorderer / hinterer Kreislauf) zeigte sich ein signifikantes Überwiegen von Aneurysmata des vorderen Kreislaufs bei Patienten, die einer mikrochirurgischen Aneurysmaversorgung unterzogen wurden (93 / 7%) im Vergleich zur endovaskulären Behandlungsgruppe (64 / 36%).

Risikofaktoren wie Hypertonus, Rauchen, positive Familienanamnese bezüglich Subarachnoidalblutung, Alkoholabusus und assoziierte Störungen wie polyzystische Nierenerkrankung, Ehlers-Danlos-Syndrom oder fibromuskuläre Dysplasie waren in beiden Behandlungskohorten gleich verteilt.

Abbildung 6 zeigt ist eine detaillierte Aufgliederung der Patientenzahlen im mikrochirurgischen und endovaskulären Behandlungsarm über die Beobachtungszeit.

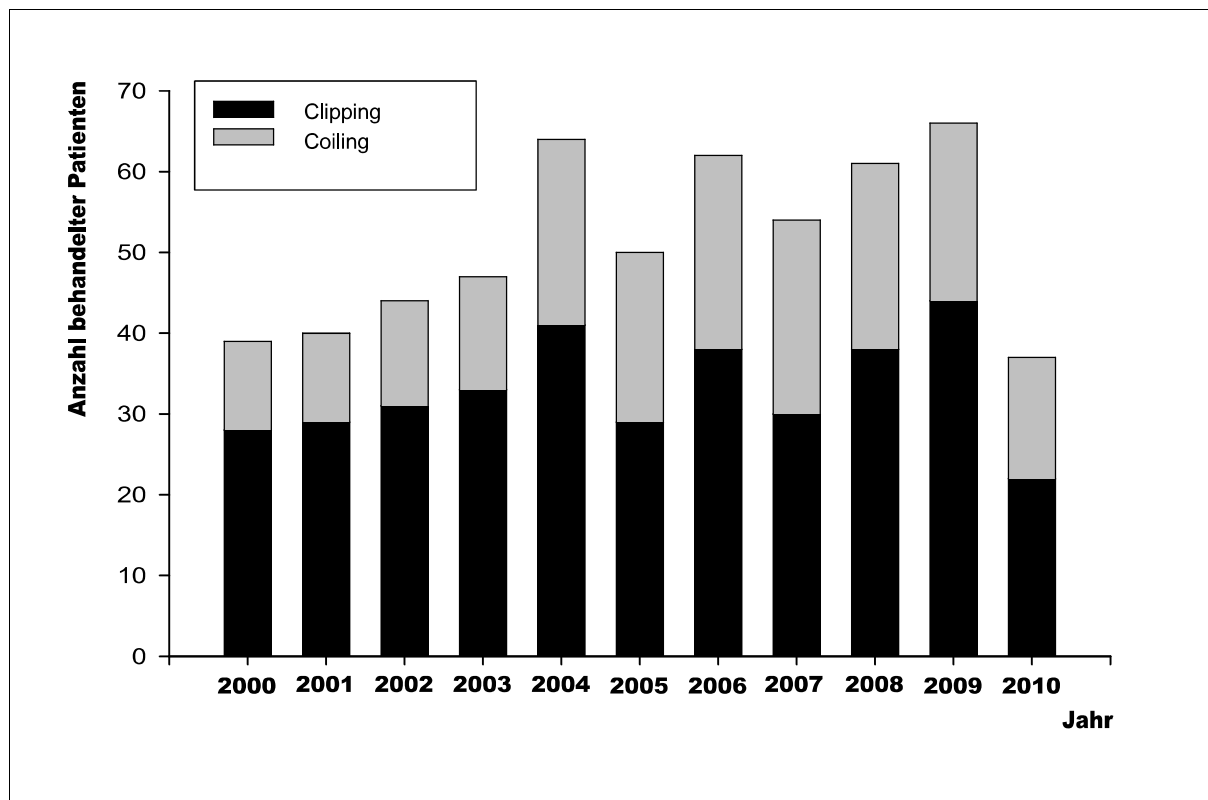


Abb. 6: Detaillierte jährliche Behandlungszahlen von nichtrupturierten intrazerebralen Aneurysmata von Januar 2000 bis Juni 2010

3.2 Gesamtbehandlungsergebnisse

3.2.1 Transiente / permanente Morbidität und Mortalität

Das durchschnittliche Follow-up betrug 12,6 (+/- 8,3) Monate im mikrochirurgischen und 14,1 (+/- 9,5) Monate im endovaskulären Behandlungsarm.

Das bei Entlassung und bei der Wiedervorstellung erhobene Outcome (GOS und SSS) war in beiden Behandlungspopulationen gleich. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen symptomatischen und asymptomatischen Aneurysmata (Tabelle 8).

Eine transiente Morbidität trat bei 51 (14%) Patienten nach mikrochirurgischem Clipping und bei 24 (12%) Patienten nach endovaskulärer Aneurysmaausschaltung auf. Im endovaskulären Behandlungsarm war das Auftreten von transienter

Morbidität signifikant häufiger assoziiert mit der Behandlung symptomatischer im Vergleich zu asymptomatischen Aneurysmata ($p = 0,001$).

Die permanente Morbiditätsrate lag beim Clipping bei 4,9% und beim Coiling bei 6% ($p = 0,7$), die Gesamtmorbiditätsrate lag bei 5,3%. Symptome der permanenten Morbidität (beim Clipping / Coiling) reichten von Shuntpflichtigkeit (3 / 1), Sehstörungen (4 / 3), endokriner Dysfunktion (6 / 3), Gangstörungen (3 / 6), Hemiparese (2 / 3), Aphasie (3 / 3), Tracheostomie (1 / 2) und Dysphagie (1 / 1). Bei endovaskulärer Behandlung symptomatischer Aneurysmata war ein Trend hin zu einer höheren Inzidenz an permanenten Morbiditäten ersichtlich im Vergleich zur endovaskulären Behandlung asymptomatischer Aneurysmata ($p = 0,06$).

Die 30 Patienten, die eine permanente Morbidität erlitten, unterschieden sich in beiden Behandlungsmodalitäten nicht bezüglich des Outcomes (GOS, SSS) bei Entlassung und beim Follow-up. Beim letzten Follow-up wurde bei jeweils 3 Patienten in der mikrochirurgischen und endovaskulären Gruppe (0,8% bzw. 1,5%) ein schlechtes Outcome (GOS 3 oder 2) erhoben.

Die Gesamtletalität lag bei 0,7%, wobei keine Mortalität bei den mikrochirurgisch therapierten Patienten auftrat, und vier Todesfälle (2%) im endovaskulären Behandlungsarm verzeichnet wurden.

Clipping	Gesamt (n=363)	Symptom. Aneurysmata (n=45)	Asymptom. Aneurysmata (n=318)	p
Gesamtkomplikationen n (%)				
IAR	34 (9.4)	10	24	0.004
Ischämie	44 (12.1)	10	34	0.048
Vasospasmus	10 (2.8)	2	8	n.s.
Krampfanfälle	4 (1.1)	0	4	n.s.
Hydrozephalus	3 (0.8)	1	2	n.s.
kardial/pulmonal/renal	4 (1.1)	2	2	n.s.
Infektion	4 (1.1)	0	4	n.s.
Subduralhämatom	3 (0.8)	0	3	n.s.
Transiente Morbidität	51 (14.1)	10	41	n.s.
Permanente Morbidität	18 (4.9)	3	15	n.s.
Outcome				
GOS (Median)		5	5	n.s.
SSS (Median)		48	48	n.s.

Coiling	Gesamt (n=200)	Symptom. Aneurysmata (n=47)	Asympt. Aneurysmata (n=153)	
Gesamtkomplikationen n (%)				
IAR	8 (4)	3	5	n.s.
Ischämie	18 (9)	8	10	0.05
Vasospasmus	2 (1)	0	2	n.s.
Krampfanfälle	2 (1)	1	1	n.s.
Hydrozephalus	1 (0.5)	0	1	n.s.
kardial/pulmonal/renal	4 (2)	1	3	n.s.
Infektion	2 (1)	0	2	n.s.
Subduralhämatom	1 (0.5)	0	1	n.s.
Transiente Morbidität	24 (12)	14	10	0.001
Permanente Morbidität	12 (6)	6	6	0.06
Inhospitale Mortalität	4 (2)	1	3	n.s.
Outcome				
GOS (Median)		5	5	n.s.
SSS (Median)		48	48	n.s.

Tab. 8: Komplikationsrate, Morbidität und Mortalität assoziiert mit der Behandlung nichtrupturierter zerebraler Aneurysmata

3.2.2 Gesamtrate der Komplikationen

Eine intraprozedurale Aneurysmaruptur trat bei insgesamt 42 Patienten auf, bei 34 (9,4%) mikrochirurgischen und 8 (4%) endovaskulären Eingriffen ($p = 0,03$, Tabelle 8). Im mikrochirurgischen Behandlungsarm trat eine intraprozedurale Ruptur signifikant häufiger während des Clippings eines symptomatischen Aneurysmas auf: bei 10 von 45 symptomatischen und 24 von 318 asymptomatischen Aneurysmata ($p = 0,004$). Beim endovaskulären Verfahren konnte aufgrund der zu geringen Fallzahl keine Signifikanz erreicht werden.

Ein periprozeduraler Ischämienachweis wurde bei 62 Patienten erbracht - nach 44 (12,1%) mikrochirurgischen und 18 (9%) endovaskulären Behandlungen ($p = 0,4$). Diese Komplikation trat in beiden Behandlungsarmen überwiegend nach der Versorgung symptomatischer Aneurysmata auf ($p = 0,048$; $p = 0,05$).

Ein zerebraler Vasospasmus wurde insgesamt bei 12 Patienten dopplersonographisch diagnostiziert, davon waren 10 (2,8%) Patienten mikrochirurgisch und 2 (1%) endovaskulär behandelt worden. Der zerebrale Vasospasmus nach mikrochirurgischem Clipping blieb in 5 Fällen asymptomatisch, 3 Patienten entwickelten

spasmus-induzierte neurologische Symptome, die sich unter adäquater Therapie (Triple H, Nimodipin) vollständig zurückbildeten. Zwei Patienten entwickelten eine spasmus-induzierte zerebrale Ischämie. Der selten auftretende zerebrale Vasospasmus (n = 2) nach endovaskulärer Therapie blieb immer asymptomatisch.

3.3 Risikofaktoren für transiente / permanente Morbidität und Mortalität

Als behandlungsassoziierte Risikofaktoren für transiente / permanente Morbidität und Mortalität stellten die intraprozedurale Ruptur und die periprozedurale Ischämie in beiden Behandlungsarmen einen signifikanten Parameter in der univariaten Analyse dar. Zerebraler Vasospasmus oder temporäres Clipping waren für die Gesamtmorbidität / Mortalität nicht relevant. Patientenassoziierte Risikofaktoren im mikrochirurgischen Behandlungsarm waren Patientenalter, Aneurysmagröße, Lokalisation im hinteren Kreislauf und Nikotinabusus, in der endovaskulären Gruppe waren es Aneurysmagröße und Versorgung eines symptomatischen Aneurysmas (Tabelle 9).

	Clipping			Coiling		
	Gesamt- morbidität/ -mortalität (n=69; 19%)	No (n=294)	p	Gesamt- morbidität/ -mortalität (n=40; 20%)	No (n=160)	p
Prozedurassoziierte Faktoren						
- IAR (n)	16	18	0.001	6	2	0.001
- Ischämie (n)	33	11	0.001	11	7	0.001
- Vasospasmus (n)	5	5	-	2	0	-
- Temp. Clipping (n)	6	15	n.s.	-	-	-
Patientenassoziierte Faktoren						
- Alter (Jahre, Mean[SD])	56 [10]	52 [10]	0.003	53 [13]	52 [10]	n.s.
- Durchmesser (mm)	11 [7]	8 [4]	0.001	16 [10]	10 [6]	0.002
- Ratio ant/post Kreisl. (n)	58/11	280/14	0.002	25/15	104/56	n.s.
- Symptom. Aneu. (n)	13	32	n.s.	21	26	0.001
- Rauchen (n)	31	60	0.001	14	38	n.s.
- Hypertonus (n)	37	120	n.s.	20	80	n.s.
- Alkoholabusus (n)	22	76	n.s.	7	47	n.s.
- Vorgeschichte SAB (n)	10	34	n.s.	1	21	n.s.

Tab. 9: Risikofaktoren für transiente und permanente Morbidität und Mortalität (univariate Analyse)

3.4 Intraprozedurale Aneurysmaruptur – Prävalenz und Risikofaktoren

Eine intraprozedurale Aneurysmaruptur trat in 9,4% während mikrochirurgischer und in 4% der Fälle während endovaskulärer Aneurysmaversorgung auf ($p = 0,03$, Tabelle 10). Alle intraprozeduralen Rupturen traten unmittelbar bei der Aneurysmapräparation bzw. beim endovaskulären Aneurysmaverschluss auf, detektiert durch Kontrastmittelextravasat. In der Computertomographie war bei 18 von 34 (53%) Patienten mit intraprozeduraler Ruptur während Clipping und bei allen 8 Patienten mit intraprozeduraler Ruptur während endovaskulärem Aneurysmaverschluss subarachnoidales oder intraparenchymales Blut nachweisbar ($p = 0,02$). Das Blutungsausmaß nach mikrochirurgischen / endovaskulären Rupturen reichte von Blut in einer Zisterne (13 / 3), über Blut in mehr als einer Zisterne (2 / 0), zisternaler Tamponade (1 / 0) bis zu einer raumfordernden intraparenchymalen / intraventrikulären Blutung (2 / 5). Trotz der niedrigen Fallzahl an Rupturen im endovaskulären Arm war ein Trend zum größeren Blutungsausmaß bei endovaskulärer Ruptur zu verzeichnen ($p = 0,07$).

	Intraprozedurale Aneurysmaruptur			Periprozedurale Ischämie		
	Gesamt / sympt. / asympt. Aneurysmata					
Clipping	n = 34; 9.4%			n = 44; 12.1%		
Asymptomatisch	18	4	14	11	2	9
Transiente Morbidität	7	3	4	18	5	13
Permanente Morbidität	9	3	6	15	3	12
Mortalität	0	-	-	0	-	-
Coiling	n = 8; 4%			n = 18; 9%		
Asymptomatisch	2	-	2	7	-	7
Transiente Morbidität	1	1	-	4	4	-
Permanente Morbidität	1	1	-	7	4	3
Mortalität	4*	1	3	0	-	-
*1. BA [10mm] 60 yrs, 2. BA [8mm] 54 yrs, 3. AcomA [6mm]60 yrs, 4. AcomA [5mm] 38 yrs						

Tab. 10: Prävalenz und klinischer Einfluss von IAR und periprozeduraler Ischämie

Eine intraprozedurale Ruptur während mikrochirurgischer Eingriffe war assoziiert mit einem schlechteren Outcome (GOS, SSS) bei Entlassung ($p = 0,008$, $p = 0,05$), aber nicht im Follow-up ($p = 0,07$, $p = 0,09$). Patienten der endovaskulären Gruppe mit einer intraprozeduralen Ruptur erlitten ein schlechteres Kurz- und Langzeitoutcome, verglichen mit denen ohne Ruptur ($p < 0,001$).

Die intraprozedurale Ruptur blieb klinisch inapparent bei 18 der 34 Patienten in der mikrochirurgischen und bei 2 der 8 Patienten im endovaskulären Behandlungsarm. (Tabelle 10). Ein rupturbedingtes permanentes neurologisches Defizit erlitten 9 der 34 Patienten nach mikrochirurgischen und einer der 8 Patienten nach endovaskulären Rupturen (Tabelle 4).

Vier Patienten verstarben aufgrund einer Ruptur des Aneurysmas während des endovaskulären Eingriffs. Drei dieser Patienten starben aufgrund einer massiven intraparenchymalen / intraventrikulären Blutung innerhalb von 24 Stunden nach der Aneurysmaruptur. Bei einem Patienten kam es zu einer Ruptur eines Basilariskopfaneurysmas während der Intervention mit moderaten Anzeichen von subarachnoidalem Blut in der Computertomographie, am Folgetag trat jedoch eine sekundäre bilaterale Posterior- und Basilaristhrombose auf. Trotz sofortigem Versuch der endovaskulären Rekanalisation verstarb der Patient einige Tage nach der Intervention an Hirnstamm- und Thalamusinfarkten. Bei diesen letalen Rupturen befanden sich zwei Aneurysmata im hinteren Kreislauf (Basilariskopf), mit einem Durchmesser von 10 und 8 mm, zwei befanden sich im vorderen Kreislauf (Ramus communicans anterior) mit einem Durchmesser von 6 und 5 mm (Tabelle 10). Eines der Basilariskopfaneurysmata war symptomatisch. Diese 4 Patienten hatten kein erhöhtes Alters- oder Risikoprofil, abgesehen von einem Raucher. Bei zwei dieser Patienten wurde eine sofortige Hämatomausräumung unter Plättchenhemmung durchgeführt, in den zwei anderen Fällen wurde unverzüglich ein ventrikulärer Katheter eingelegt. Die intraprozedurale Aneurysmaruptur war der Hauptrisikofaktor für Mortalität in dieser Studie.

	Clipping			Coiling		
Intraprozedurale Ruptur	Ja (n=34)	Nein (n=329)	p	Ja (n=8)	Nein (n=192)	p
- Alter (Jahre, Mean [SD])	57 [12]	52 [10]	0.01	49 [12]	53 [10]	n.s.
- Durchmesser (mm)	12 [8]	8 [4]	0.001	9 [8]	11 [7]	n.s.
- ant. / post. Kreislauf (n)	31/3	307/22	n.s.	6/2	123/69	n.s.
- Sympt. / asympt. Aneurysmata	10/24	35/294	0.004	3/5	45/148	n.s.
- Multiple Aneurysmata	14	115	n.s.	3	63	n.s.
- Vorgeschichte SAH anderes Aneu.	2	42	n.s.	0	22	n.s.
- Hypertonus	25	132	0.001	4	96	n.s.
- Nikotinabusus	19	72	0.001	4	48	n.s.
- Alkoholabusus	12	86	n.s.	3	51	n.s.
- Familienanamnese SAB	4	57	n.s.	0	18	n.s.
- Syndrome (polyzyst. Nierenerkr., Ehler-Danlos, FMD)	1	4	n.s.	0	3	n.s.
Periprozedurale Ischämie	Ja (n=44)	Nein (n=319)	p	Ja (n=18)	Nein (n=182)	p
Prozedurassoziierte Faktoren						
- IAR (n)	9	25	0.02	2	6	n.s.
- temporäres Clipping	5	16	n.s.	-	-	-
- Vasospasmus	2	8	n.s.	0	2	n.s.
Patientenassoziierte Faktoren						
- Alter (Jahre, Mean [SD])	53.3 [10]	52.2 [10]	n.s.	55.5 [12]	52 [11]	n.s.
- Durchmesser (mm)	10.7 [6]	8.2 [5]	0.001	15.8 [7]	10.5 [7]	0.001
- ant. / post. Kreislauf (n)	39/5	299/20	n.s.	12/6	117/65	n.s.
- Sympt. / asympt. Aneurysmata	10/34	35/284	0.048	8/10	39/143	0.05
- Multiple Aneurysmata	16	113	n.s.	7	59	n.s.
- Vorgeschichte SAH anderes Aneu.	4	40	n.s.	1	21	n.s.
- Hypertonus	23	134	n.s.	13	87	n.s.
- Nikotinabusus	27	64	0.001	11	41	0.001
- Alkoholabusus	15	83	n.s.	8	46	n.s.
- Fam.anamnese SAB	5	56	n.s.	0	18	n.s.
- Syndrome (Polyzyst. Nierenerkr., Ehler-Danlos, FMD)	0	5	n.s.	1	2	n.s.

Tab. 11: Risikofaktoren für IAR und periprozedurale Ischämie (univariate Analyse)

Risikofaktoren für eine intraprozedurale Ruptur während mikrochirurgischer Aneurysmaausschaltung waren in der univariaten Analyse erhöhtes Alter, größerer Aneurysmadurchmesser, die Behandlung symptomatischer Aneurysmata, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus, wohingegen die Aneurysmalokalisation, das Vorhandensein multipler Aneurysmata und eine stattgehabte SAB aus einem anderen, bereits versorgten Aneurysma keine Risikofaktoren darstellten. In der endovaskulären Gruppe waren keine der genannten Variablen Risikofaktoren (Tabelle 11).

3.5 Periprozedurale Ischämie – Prävalenz und Risikofaktoren

Ein neu aufgetretenes ischämischeres Areal in der Bildgebung wurde bei 44 (12,1%) der Patienten nach mikrochirurgischem Clipping und bei 18 (9%) der Patienten nach endovaskulärem Aneurysmaverschluss beobachtet. Dabei kam es bei 15 / 44 und 7 / 18 der Patienten zu einem permanenten neurologischen Defizit (Tabelle 10). In beiden Behandlungsarmen war das Outcome (GOS, SSS) bei Entlassung und beim Follow-up der Patienten mit periprozeduraler Ischämie signifikant schlechter im Vergleich zu Patienten ohne ischämische Läsionen ($p < 0,001$). Das Outcome bei Patienten mit periprozeduraler Ischämie war in beiden Behandlungsmodalitäten identisch.

Von 34 Patienten, die im mikrochirurgischen Behandlungsarm eine intraoperative Ruptur erlitten hatten, entwickelten 9 eine periprozedurale Ischämie. Bei den 8 endovaskulären intraprozeduralen Rupturen ließ sich bei zwei Patienten eine periprozedurale Ischämie nachweisen ($p = 0,7$). Das Ausmaß der Ischämie nach Aneurysmaversorgung (mikrochirurgisch / endovaskulär) reichte von einem Perfusionsdefizit (9 / 2), inkomplettem Infarkt eines Gefäßterritoriums (29 / 9), inkomplettem Infarkt mehrerer Gefäßterritorien (0 / 4), über einen kompletten Territorialinfarkt (3 / 3) bis zur venösen Stauungsblutung (3 / 0). Bei 9 Patienten musste eine dekompressive Kraniotomie oder Hämatomausräumung durchgeführt werden.

Ein Risikofaktor für die Entwicklung einer periprozeduralen Ischämie war in der univariaten Analyse die intraprozedurale Aneurysmaruptur während mikrochirurgischer Eingriffe. Die endovaskuläre Ruptur war aufgrund der geringen Fallzahl kein statistisch signifikanter Risikofaktor. Zerebraler Vasospasmus und temporäres Clipping bei den mikrochirurgisch versorgten Aneurysmata waren nicht mit einem erhöhten Ischämierisiko assoziiert. Daneben erhöhte die Behandlung eines symptomatischen Aneurysmas, ein größerer Aneurysmadurchmesser und Nikotinabusus das Risiko bei beiden Behandlungsmodalitäten, eine periprozedurale Ischämie zu erleiden (Tabelle 11).

4. Diskussion

4.1 Grundlegendes

Im Rahmen dieser Studie wurde zum ersten Mal der klinische Einfluss von intraprozeduralen Rupturen und der periprozeduralen Ischämie im Rahmen einer interdisziplinären Therapie bisher nicht rupturierter intrazerebraler Aneurysmata systematisch untersucht. Das Patientenkollektiv ähnelte dem anderer Studien nicht rupturierter intrazerebraler Aneurysmata hinsichtlich des Alters (circa 50 Jahre), der Vorherrschaft des weiblichen Geschlechtes (etwa 70%), der Anzahl multipler Aneurysmata (um die 40%), und dem inzidentellen Aneurysmanachweis (circa 50%) [39, 82, 86, 101]. Es zeigte sich ein statistisch signifikant größerer Aneurysmadurchmesser bei den Patienten, die endovaskulär behandelt wurden [101]. Außerdem sahen wir, wie aufgrund des etablierten Behandlungsalgorithmus zu erwarten war, dass die Patienten, die der mikrochirurgischen Versorgung unterzogen wurden, hauptsächlich Aneurysmata im Bereich des vorderen Kreislaufes hatten [39, 101]. In der Gruppe der endovaskulär behandelten Patienten zeigte sich eine höhere Anzahl von symptomatischen Aneurysmata, dies ist auf den bereits erwähnten größeren Durchmesser zurückzuführen. Da diese Studie die Ergebnisse von 10 Jahren interdisziplinärer Therapie entlang individueller Behandlungsentscheidungen widerspiegelt, ist ein direkter Vergleich der Kohorten nicht möglich.

4.2 Bewertung des Behandlungsergebnisses

Es erfolgte in dieser Studie erstmalig eine separate Evaluation der symptomatischen und asymptomatischen unrupturierten Aneurysmata mit dem Ziel, eine detaillierte Risikoprofilabschätzung zu erstellen. In beiden Behandlungsgruppen lag die permanente Morbidität bei ungefähr 5%. Nur 3 / 18 bzw. 3 / 12 der Patienten mit permanenter Morbidität in der mikrochirurgischen und endovaskulären Gruppe hatten ein schlechtes Outcome (GOS 3+2).

Ähnliche Morbiditätsraten zeigten sich in anderen Studien bei beiden Formen der Behandlung, mit einer Spanne von 3,4% – 15% nach Clipping, und bei 3,7% – 7,7%

nach Coiling [2, 7, 11, 39, 57, 81, 101]. Die endovaskuläre Behandlung symptomatischer Aneurysmata war begleitet von einer erhöhten transienten und permanenten Morbidität; wie allerdings bereits erwähnt, wiesen diese jedoch auch signifikant größere Durchmesser auf.

Die behandlungsassoziierte Gesamtmortalität lag bei den Patienten dieser Studie insgesamt bei 0,7%. In der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe trat kein Todesfall auf, in der endovaskulären Gruppe betrug die Mortalitätsrate 2%. Dies weicht etwas ab von vergleichbaren Studien in Hinsicht auf die mikrochirurgisch versorgten Patienten, hier wird in der Literatur eine Mortalitätsrate von 0,8 – 2,6% beim Clipping angegeben. Beim Coiling sind die Werte in der Literatur ähnlich mit 0,6 – 1,8% Mortalität [2, 5, 11, 12, 57, 76, 81, 101].

4.3 Risikofaktoren für Gesamtmorbidität und ~mortalität

Relevante Risikofaktoren für transiente oder permanente Morbidität und Mortalität konnten in dieser Studie identifiziert werden. Diese waren prozedurbezogen, zum Beispiel die intraprozedurale Ruptur und die periprozedurale Ischämie (beide Gruppen). Als patientenbezogene Faktoren konnten Alter, Aneurysmagröße, Lokalisation im hinteren Kreislauf und Nikotinabusus (für das Clipping) bzw. Aneurysmagröße und die Behandlung symptomatischer Aneurysmata (beim Coiling) festgestellt werden (Tabelle 9).

Das in dieser Studie als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach chirurgischem Clipping identifizierte Patientenalter wurde ebenso wie der als starker Prädiktor für ein schlechteres Outcome in beiden Gruppen identifizierte größere Aneurysmadurchmesser neben einer Aneurysmalage im hinteren Kreislauf bereits in der Literatur geschildert [35, 81, 101]. Eftekhar et al. geben in ihrer Studie mit 121 Clippings von unrupturierten Aneurysmata des hinteren Kreislaufes eine Mortalität und Morbidität von 16% an. Für Aneurysmata kleiner als 9 mm lag die Rate bei 3,2%. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass im hinteren Kreislauf die Aneurysmagröße, Kalzifikation des Aneurysmas und das Patientenalter Prädiktoren für das Outcome sind [32].

Wie auch von anderen Autoren beschrieben, zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass das Auftreten einer SAB aus einem anderen Aneurysma die Morbidität und Mortalität nicht erhöht [101]. Außerdem scheint beim endovaskulären Vorgehen die Morbidität und Mortalität weniger abhängig vom Patientenalter zu sein, als dies beim mikrochirurgischem Vorgehen der Fall ist.

Brinjikji et al. beschreiben in Ihrer retrospektiven Datenanalyse ein Absinken der Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Verlauf der Studienzeit (2001-2008) bei beiden Behandlungsmodalitäten, jedoch deutlicher nach endovaskulären Eingriffen. Als Erklärung werden verbesserte endovaskuläre Techniken diskutiert, wohingegen sich die mikrochirurgischen Techniken kaum verändert haben [12]. Dies konnte in der hier vorgelegten Serie nicht festgestellt werden, es zeigten sich keine Veränderungen der Morbidität und Mortalität über die 10 Beobachtungsjahre. Es bleibt spekulativ und bedarf weiterer Abklärung, ob aktuelle technische Fortschritte in beiden Behandlungsregimes (Flow-diverter Stents, Indocyanin-grüne Videoangiographie, intraoperative computertomographische Perfusionsstudien und elektrophysiologisches Monitoring) zu einer niedrigeren Morbiditäts- und Mortalitätsrate führen. Bei einigen komplexen Aneurysmata würde heute ein Flow-diverter Stent Anwendung finden, anstelle einer damals vorgenommenen Gefäßokklusion eines Segmentes nach vorheriger Testokklusion. Detaillierte Resultate verschiedener endovaskulär angewandter Techniken wie Stent- oder Ballonremodelling oder die Applikation von Flow-diverter Stents werden gesondert ausgewertet, hierzu ist eine gesonderte Publikation der Ergebnisse vorgesehen.

4.4 Intraprozedurale Aneurysmaruptur – Prävalenz und Risikofaktoren

Detaillierte Analysen von intraprozeduralen Rupturen und unrupturierten intrazerebralen Aneurysmata sind in der Literatur selten zu finden. Gerlach et al. berichteten in einer kleineren Studie über 5 von 94 (5,3%) Patienten, die im Rahmen der mikrochirurgischen Versorgung eine intrazerebrale Blutung erlitten. Bei den 39 endovaskulär durchgeführten Eingriffen kam es hingegen zu keiner Blutung [39]. Leider fehlen hierbei jedoch Angaben bezüglich der Ursachen und Ausdehnung der Blutung, so dass die Hämatome nicht sicher allein auf eine prozedurbezogene

Ruptur zurückzuführen sind, sondern auch zum Beispiel zugangsbedingt entstanden sein könnten. In der umfangreichen und prospektiven ISUIA Studie wurde ein Auftreten von Aneurysmarupturen während der Operation oder des Coilings bei 6% beziehungsweise 2% der Aneurysmabehandlungen beschrieben, jedoch sind weder genaue Angaben zu den radiologischen oder klinischen Auswirkungen der Ruptur berichtet, noch wurden Risikofaktoren für deren Auftreten identifiziert [2, 101].

Die einzige Studie, die gezielt prozedurbezogene Ereignisse untersuchte, hierbei jedoch auf Patienten mit stattgehabter SAB fokussiert war, ist die sogenannte CARAT-Studie (Cerebral Aneurysm Rerupture after Treatment) aus dem Jahre 2008 [34]. Die Prävalenz von intraprozeduralen Rupturen war hier signifikant höher in der Gruppe der geclippten (19%) als der gecoilten (5%) Aneurysmata. Das Risiko für Tod und neurologische Einschränkungen aufgrund einer prozedurbezogenen Ruptur war signifikant höher bei endovaskulärer (63%) Behandlung im Vergleich zur Mikrochirurgie (31%) [34]. In welchem Umfang die Ruptur neben der stattgehabten initialen Subarachnoidalblutung zu einem zusätzlichen schlechteren Outcome beigetragen hatte, blieb jedoch offen, wobei die Autoren bestätigten, dass ein erhöhtes Risiko für Tod und neurologische Defizite bei Patientin mit intraprozeduraler Aneurysmaruptur auftrat. In dieser Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine intraprozedurale Ruptur in der Gruppe geclippten Aneurysmata bei bestehender Hyperlipidämie, bei den gecoilten Aneurysmata war das Rupturrisiko höher bei Patienten mit asiatischer oder afrikanischer Abstammung und Patienten mit COPD. Insgesamt war für alle Patienten mit koronarer Herzerkrankung und niedrigem Grad in der Einteilung nach Hunt & Hess das Risiko für eine intraprozedurale Ruptur erhöht.

Cloft et al. beschreiben ein erhöhtes Risiko für eine intraprozedurale Ruptur bei Coilingtherapie, wenn die Patienten eine Subarachnoidalblutung erlitten hatten, verglichen mit der Versorgung nicht rupturierter Aneurysmata (4,1 vs. 0,5%). Die sich daraus ergebenden permanenten neurologischen Defizite und Todesereignisse lagen bei 38% bei den rupturierten und 29% bei den unrupturierten Aneurysmata [17]. Ein statistischer Vergleich war jedoch nicht möglich aufgrund der geringen Anzahl an Perforationen bei den nicht rupturierten Aneurysmata [17].

In der hier vorgelegten Studie wurden 563 unrupturierte Aneurysmata behandelt. Eine intraprozedurale Ruptur trat bei 9,4% der geclippten Patienten auf, in der

Gruppe der gecoilten Patienten bei 4%. Bei der mikrochirurgischen Behandlung trat eine Ruptur signifikant häufiger auf, wenn die Aneurysmata symptomatisch waren. In der endovaskulär versorgten Gruppe konnte aufgrund der geringen Fallzahl kein häufigeres Auftreten einer intraprozeduralen Ruptur bei symptomatischen Aneurysmata aufgezeigt werden. Die Tatsache, dass subarachnoidale oder intrazerebrale Blutungen in der Computertomographie nach Clipping nur bei 53% der Patienten mit Ruptur nachgewiesen werden konnte, aber bei allen gecoilten Fällen, kann durch intraoperative Maßnahmen wie Entfernen des Blutes aus dem Parenchym, dem Subarachnoidalraum und den Zisternen erklärt werden. Folglich sahen wir einen statistischen Trend hin zu einer größeren Ausdehnung von sichtbarem Blut nach endovaskulärer Ruptur, die Spanne reichte hier von Blut in einer Zisterne über die zisternale Tamponade bis hin zur intrazerebralen / intraventrikulären Blutung. Die Patienten, die eine intraprozedurale Ruptur erlitten (n = 42), schnitten im Kurz- und Langzeitoutcome signifikant schlechter ab, als die Patienten ohne Ruptur. Interessanterweise war bei der Clippinggruppe eine intraoperative Ruptur assoziiert mit einem schlechteren Outcome bei Entlassung, jedoch nicht im Follow-up, wohingegen die Patienten der Coilinggruppe ein schlechteres Kurz- und Langzeitoutcome zeigten.

Die intraprozedurale Ruptur blieb bei 18 von 34 mikrochirurgischen Eingriffen und bei 2 von 8 endovaskulären Rupturen asymptomatisch, wohingegen 9 und 1 Patienten jeweils eine permanente Morbidität erlitten. Bei weiteren 4 Patienten der endovaskulären Gruppe führte die Ruptur trotz sofortiger endovaskulärer Versuche, die Blutung zu stoppen und neurochirurgischer Intervention zur Hämatomentlastung oder Anlage einer ventrikulären Drainage zu einem tödlichen Verlauf. Von diesen Aneurysmata war nur eines vor der Versorgung symptomatisch, sie waren alle von durchschnittlicher Größe und hatten keine komplexe Konfiguration. Außerdem zeigten diese Patienten kein erhöhtes Risikoprofil oder Alter, abgesehen von einem Raucher.

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass eine intraprozedurale Ruptur signifikant seltener in der endovaskulären Gruppe auftritt, jedoch, wenn sie geschieht, mit einem relevanten Risiko für den Patienten verbunden ist, langfristig neurologische Beeinträchtigungen zu erleiden oder daran zu versterben. Von den 4

während des Coilings rupturierten Aneurysmata mit fatalem Outcome waren 2 Aneurysmata im hinteren Kreislauf (Basilarisspitze) lokalisiert. Daher kann für Aneurysmata des hinteren Kreislaufes geschlussfolgert werden, dass das Clipping dieser Aneurysmata mit einer erhöhten Morbidität assoziiert ist, bei einer endovaskulären Ruptur sogar eine erhöhte Mortalität beobachtet wird. Die intraoperative Ruptur war der Hauptrisikofaktor für Mortalität in dieser Studie.

Van Rooij et al. berichten von einer höheren Rate von intraprozeduralen Rupturen bei 149 rupturierten und 47 unrupturierten Aneurysmata, die ein endovaskuläres Coiling erhielten, wenn der Aneurysmadurchmesser klein (≤ 3 mm) war (7,7%) im Vergleich zu größeren Aneurysmata (3,6%). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant [96]. In der vorliegenden Studie war die Aneurysmagröße nicht prädisponierend für eine endovaskuläre intraprozedurale Ruptur.

Ziel dieser Studie war es, Risikofaktoren für eine intraoperative Ruptur zu detektieren. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte nur eine univariate Analyse berechnet werden. Höheres Alter, größerer Aneurysmadurchmesser, Behandlung symptomatischer Aneurysmata, Hypertonus und Rauchen prädisponieren für eine Aneurysmaruptur während des Clippings. Aufgrund der zu geringen Fallzahl spielte keiner dieser Faktoren eine Rolle im endovaskulären Behandlungsarm.

4.5 Periprozedurale Ischämie – Prävalenz und Risikofaktoren

Thromboembolische Ereignisse stellen eine Hauptkomplikation in der Behandlung von nicht rupturierten intrazerebralen Aneurysmata dar, die zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen können [10, 51, 76]. Die prospektiven Daten der ISUIA Studie berichten von einem zerebralen Infarkt nach Behandlung von 11% der mikrochirurgisch und 5% der endovaskulär versorgten Aneurysmata. Jedoch waren in dieser Studie keine Daten bezüglich der Morbidität und Mortalität aufgrund der Ischämie oder diesbezügliche Risikofaktoren angegeben [101].

In der Studie von Gerlach et al. trat bei 94 mikrochirurgischen und 39 endovaskulären Prozeduren zur Versorgung von nicht rupturierten Aneurysmata ein

zerebraler Infarkt in 8 chirurgischen (8,5%) Fällen, davon 50% der Patienten mit neurologischen Symptomen, und bei 3 endovaskulären Fällen (7,7%) auf (davon alle symptomatisch) [39].

Eine periprozedurale Ischämie wurde in der Studie von Alsheklee et al. im Rahmen der Behandlung von unrupturierten Aneurysmata bei 6,7% der geclippten und 2,9% der gecoilten Patienten nachgewiesen. Die periprozedurale Ischämie erwies sich als ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei der mikrochirurgischen Aneurysma-ausschaltung. Als präoperative patientenbezogene Risikofaktoren konnten beim Clipping Patienten über 50 Jahre und solche mit lateinamerikanischer Abstammung identifiziert werden, beim Coiling konnte kein Risikofaktor erkannt werden. Bezüglich der Anzahl und Schwere der Komorbiditäten waren die Zahlen in beiden Populationen gleich verteilt [5].

In der vorliegenden Studie war die Prävalenz einer periprozeduralen Ischämie in beiden Gruppen höher (12,1% beim Clipping vs. 9,5% beim Coiling, Tabelle 8), allerdings wurde keine ischämiebedingte Mortalität verzeichnet. Die periprozedurale Ischämie stellt einen Risikofaktor für Morbidität (permanente Morbidität in 15 / 44 beziehungsweise 7 / 18, Tabelle 10) und für schlechteres Outcome in beiden Gruppen dar. Bei mikrochirurgischer oder endovaskulärer Behandlung blieben 25%, bzw. 39% (Tabelle 10) der ischämischen Läsionen asymptomatisch. Es muss jedoch beachtet werden, dass ein höherer Anteil von endovaskulären Patienten routinemäßig ein Kontroll-MRT erhielt als dies im mikrochirurgischen Behandlungsarm der Fall war. Demzufolge könnte die Zahl der Patienten mit asymptomatischer Ischämie in der mikrochirurgischen Gruppe höher sein. Zudem ist bekannt, dass eine asymptomatische Ischämie nach alleiniger diagnostischer Angiographie ohne Intervention bei bis zu 44% der Patienten auftreten kann, je nachdem ob eine zerebrale Vaskulopathie vorbesteht oder nicht [9].

Krayenbühl et al beobachteten ein Risiko von 9,8% für asymptomatische und 2% für symptomatische ischämische Ereignisse nach mikrochirurgischem Clipping bei 51 rupturierten und unrupturierten Aneurysmata. Risikofaktoren waren hier Alter, Anzahl der benutzten temporären Clips und die Dauer der temporären Clipokklusion [56].

Das Auftreten einer periprozeduralen Ischämie nach stattgehabter intraprozeduraler Ruptur war in dieser Studie in beiden Behandlungsmodalitäten gleich verteilt (Tabelle 11).

In der univariaten Analyse prädisponiert eine intraprozedurale Aneurysmaruptur für die Entstehung neuer ischämischer Läsionen bei der mikrochirurgischen Behandlung. Rupturen während der endovaskulären Behandlung prädisponierten statistisch nicht für ischämische Läsionen, entweder aufgrund der geringen Anzahl der Rupturen oder aufgrund der Tatsache, dass drei Patienten innerhalb von 24 Stunden verstarben, so dass sich bis dahin keine bildgebenden Zeichen einer evtl. vorhandenen zerebralen Ischämie manifestieren konnten. Temporäres Clipping und zerebraler Vasospasmus waren in dieser Studie nicht assoziiert mit einer erhöhten Rate von ischämischen Läsionen. Für das temporäre Clipping finden sich in der Literatur mit diesem Ergebnis übereinstimmende Quellen [26, 41], ein zerebraler Vasospasmus wird hingegen im Allgemeinen als starker Risikofaktor für einen Infarkt gewertet [36, 47]. Dass sich in dieser Studie hierfür keine statistische Signifikanz ergab, lag wahrscheinlich an der geringen Fallzahl (2,8% aller geclippten und 1% aller gecoilten Patienten, Tabelle 8). Des Weiteren waren, wie in anderen Studien übereinstimmend beschrieben, ein größerer Aneurysmadurchmesser und Nikotinabusus assoziiert mit einem höheren Risiko für prozedurbezogene ischämische Läsionen [32, 58, 98, 99]. Dass symptomatische Aneurysmata häufiger mit periprozeduralen Komplikationen einhergehen, in unserem Fall mit einem erhöhten Ischämierisiko, entspricht ebenfalls der gängigen Meinung in der Literatur [8].

Die optimale Therapie von unrupturierten zerebralen Aneurysmata ist umstritten, sowohl bezüglich der grundsätzlichen Behandlungsindikation, als auch hinsichtlich der Art und des Zeitpunktes der Therapie. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die interdisziplinäre Behandlung von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmata mit einer akzeptablen Rate an permanenter Morbidität durchgeführt werden kann, dies gilt für beide Behandlungskonzepte. Die intraprozedurale Ruptur der Aneurysmata war insgesamt seltener beim Coiling als beim Clipping, jedoch bei der endovaskulären Therapie mit einer erhöhten Mortalität verbunden.

Sowohl die intraprozedurale Ruptur, als auch die periprozedurale Ischämie sind relevante behandlungsassoziierte Risikofaktoren für das Auftreten einer transienten /

permanenten Morbidität und Mortalität. Die Therapie von unrupturierten symptomatischen Aneurysmata ist mit einem höheren periprozeduralen Risiko assoziiert als die Therapie asymptomatischer Aneurysmata.

5. Zusammenfassung

Diese Studie wurde durchgeführt um Risikofaktoren für und den klinischen Einfluss von intraprozeduraler Aneurysmaruptur und periprozeduraler Ischämie bei der Behandlung von symptomatischen und asymptomatischen unrupturierten intrazerebralen Aneurysmata zu bestimmen.

Es wurde eine Single-Center-Studie durchgeführt, in der retrospektiv die Daten von 563 unrupturierten zerebralen Aneurysmata ausgewertet wurden, die zwischen 1999 und 2010 im Klinikum Großhadern versorgt wurden. Das Behandlungsregime wurde aufgrund individueller Aneurysmakriterien in einer interdisziplinären neurovaskulären Konferenz festgelegt, bei der Neurochirurgen, Neuroradiologen und Neurologen jeden einzelnen Fall besprachen.

Bei 363 mikrochirurgischen und 200 endovaskulären Prozeduren lag die Rate für eine permanente Morbidität bei 4,9 beziehungsweise 6%. Die Gesamtmortalitätsrate war 0,7%, wobei im mikrochirurgischen Arm keine prozedurbezogenen Todesfälle auftraten und vier Patienten nach der endovaskulären Behandlung verstarben.

Eine intraprozedurale Ruptur trat bei 34 (9,4%) geclippten und 8 (4%) gecoilten Aneurysmata auf ($p = 0.03$). Als Risikofaktoren für eine intraprozedurale Ruptur konnten für mikrochirurgische Patienten Alter, Aneurysmadurchmesser, Behandlung symptomatischer Aneurysmata, Hypertonus und Nikotinabusus identifiziert werden. Die intraprozedurale Ruptur war verbunden mit einem signifikant schlechteren Outcome bei Entlassung der geclippten Patienten und bei Entlassung und im Follow-up der gecoilten Patienten, vier der endovaskulären Patienten mit intraprozeduraler Ruptur verstarben direkt postoperativ.

Die periprozedurale Ischämie (bei 12,1 beziehungsweise 9%) resultierte in einem signifikant schlechteren Outcome in beiden Gruppen. Risikofaktoren für die periprozedurale Ischämie waren die intraoperative Ruptur beim Clipping, für beide Behandlungsregimes konnten der Aneurysmadurchmesser, die Behandlung symptomatischer Aneurysmata und Nikotinabusus als Risikofaktoren identifiziert werden.

Die Behandlung nichtrupturierter intrazerebraler Aneurysmata kann mit einer ähnlich niedrigen Rate für permanente Morbidität beim Clipping und Coiling durchgeführt

werden, die Behandlung symptomatischer Aneurysmata erhöht jedoch im Allgemeinen das Risiko. Die intraprozedurale Ruptur war seltener beim Coiling, jedoch mit einer relevanten Mortalität assoziiert.

Die intraprozedurale Ruptur und die periprozedurale Ischämie stellen signifikante behandlungsassoziierte Risiken dar, welche im Rahmen der interdisziplinären Behandlungsplanung und der Beratung der Patienten unbedingt berücksichtigt werden müssen.

Die vorliegenden Ergebnisse ermöglichen eine differenziertere Beratung und Risikoabschätzung von Patienten mit unrupturiertem zerebralen Aneurysma.

6. Literaturverzeichnis

1. Definition of «Berry aneurysm». drugline.org, Drugs Information Online, Drugs and diseases reference index, Medical Dictionary
2. (1998) Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *The New England journal of medicine* 339:1725-1733
3. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW (2006) Subarachnoid haemorrhage. *BMJ (Clinical research ed)* 333:235-240
4. Alaraj A, Wallace A, Mander N, Aletich V, Charbel FT, Amin-Hanjani S (2010) Outcome following symptomatic cerebral vasospasm on presentation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: coiling vs. clipping. *World neurosurgery* 74:138-142
5. Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S (2010) Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 41:1471-1476
6. Antwerp NNC Endovascular treatment - Embolization of a ruptured brain aneurysm after a bleeding.
7. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Ogilvy CS, Carter BS (2004) Age-dependent differences in short-term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000. *Neurosurgery* 54:18-28; discussion 28-30
8. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Jr., Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C (2000) Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 31:2742-2750
9. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L (1999) Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 354:1594-1597
10. Benes V, 3rd, Mitchell P, Molyneux AJ, Renowden SA (2010) Endovascular coiling in 131 patients with low complication rate justifies treating most unruptured intracranial aneurysms. *Central European neurosurgery* 71:1-7
11. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A (1999) Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 30:470-476
12. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ (2011) Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008. *AJNR American journal of neuroradiology* 32:1071-1075
13. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A (1994) Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 25:1342-1347
14. Brownlee RD, Tranmer BI, Sevick RJ, Karmy G, Curry BJ (1995) Spontaneous Thrombosis of an Unruptured Anterior Communicating Artery Aneurysm. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 26:1945-1949

15. Calviere L, Viguier A, Da Silva NA, Jr., Cognard C, Larrue V (2011) Unruptured intracranial aneurysm as a cause of cerebral ischemia. *Clinical neurology and neurosurgery* 113:28-33
16. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE (1999) Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 30:317-320
17. Cloft HJ, Kallmes DF (2002) Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. *AJNR American journal of neuroradiology* 23:1706-1709
18. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J (1999) Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology* 212:348-356
19. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P (2012) Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 43:1711-1737
20. Crobeddu E, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ (2012) Review of 2 Decades of Aneurysm-Recurrence Literature, Part 2: Managing Recurrence after Endovascular Coiling. *AJNR American journal of neuroradiology*
21. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL (2011) Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 42:919-923
22. Cushing H (1911) I. The Control of Bleeding in Operations for Brain Tumors: With the Description of Silver "Clips" for the Occlusion of Vessels Inaccessible to the Ligature. *Annals of surgery* 54:1-19
23. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S (1999) Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *Journal of neurosurgery* 91:396-401
24. Davila S, Oliver B, Molet J, Bartumeus F (1984) Spontaneous thrombosis of an intracranial aneurysm. *Surg Neurol* 22:29-32
25. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ (2007) Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78:1365-1372
26. Dhandapani S, Pal SS, Gupta SK, Mohindra S, Chhabra R, Malhotra SK (2012) Does the impact of elective temporary clipping on intraoperative rupture really influence neurological outcome after surgery for ruptured anterior circulation aneurysms?-A prospective multivariate study. *Acta neurochirurgica*
27. Diener HC (2012) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN. Thieme Verlag
28. Dietrich JW (2011) *Circulus arteriosus cerebri*. DocCheck, DocCheck Flexikon
29. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC (2007) Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *AJR American journal of roentgenology* 189:1533-1538
30. Donmez H, Serifov E, Kahriman G, Mavili E, Durak AC, Menku A (2011) Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *European journal of radiology* 80:455-461
31. Dützmann S (2009) *BASICS Neurochirurgie*. Urban & Fischer Verlag, pp 18-19

32. Eftekhar B, Morgan MK (2011) Preoperative factors affecting the outcome of unruptured posterior circulation aneurysm surgery. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 18:85-89
33. el-Beltagy M, Muroi C, Roth P, Fandino J, Imhof HG, Yonekawa Y (2010) Recurrent intracranial aneurysms after successful neck clipping. *World neurosurgery* 74:472-477
34. Elijovich L, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler G, Giannotta S, Johnston SC (2008) Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 39:1501-1506
35. Emminger H, Kia T (2008) *Exaplan; Das Kompendium der klinischen Medizin*. Urban & Fischer Verlag, pp 406, 656, 695, 1070, 1618-1620
36. Ferguson S, Macdonald RL (2007) Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 60:658-667; discussion 667
37. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6:1-9
38. Fisher M, Davidson RI, Marcus EM (1980) Transient focal cerebral ischemia as a presenting manifestation of unruptured cerebral aneurysms. *Annals of neurology* 8:367-372
39. Gerlach R, Beck J, Setzer M, Vatter H, Berkefeld J, Du Mesnil de Rochemont R, Raabe A, Seifert V (2007) Treatment related morbidity of unruptured intracranial aneurysms: results of a prospective single centre series with an interdisciplinary approach over a 6 year period (1999-2005). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78:864-871
40. Greenberg MS (2010) *Handbook of Neurosurgery*. Thieme
41. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, Mortazavi MM, Falola M, Tubbs RS, Fisher WS (2013) The Impact of Temporary Artery Occlusion During Intracranial Aneurysm Surgery on Long-Term Clinical Outcome: Part II. The Patient Who Undergoes Elective Clipping. *World neurosurgery*
42. Group SSS (1985) Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. *Scandinavian Stroke Study Group. Stroke; a journal of cerebral circulation* 16:885-890
43. Guglielmi G (2009) History of the genesis of detachable coils. A review. *Journal of neurosurgery* 111:1-8
44. Haake-Weber B, Förster A, Cursiefen S (2005) *Crashkurs Neurologie*. Elsevier, Urban & Fischer
45. Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S, Kuehne D (2004) Endovascular Coil Occlusion of 1811 Intracranial Aneurysms: Early Angiographic and Clinical Results. *Neurosurgery* 54:268-285
210.1227/1201.NEU.0000103221.0000116671.F0000103220
46. Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H (1988) Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 19:1250-1256
47. Hohlrieder M, Spiegel M, Hinterhoelzl J, Engelhardt K, Pfausler B, Kampfl A, Ulmer H, Waldenberger P, Mohsenipour I, Schmutzhard E (2002) Cerebral vasospasm and ischaemic infarction in clipped and coiled intracranial aneurysm patients. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 9:389-399

48. Hopf NJ, Tonn J-C (2011) Neurochirurgische Akademie; Vaskuläre Neurochirurgie, Funktionelle Neurochirurgie. Thieme Verlag, pp 6-76
49. Hunt WE, Hess RM (1968) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery* 28:14-20
50. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R, Project ftWM (2000) A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 31:1054-1061
51. Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Abe T (2006) Thromboembolic Events during Endovascular Coil Embolization of Cerebral Aneurysms. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 12:112-116
52. Jennett B, Bond M (1975) ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE: A Practical Scale. *The Lancet* 305:480-484
53. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N (1981) Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 44:285-293
54. Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N (1998) Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 43:776-781
55. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA (2008) Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the first annual J. Lawrence pool memorial research symposium--controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 62:183-193; discussion 193-184
56. Krayenbuhl N, Erdem E, Oinas M, Krisht AF (2009) Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: evaluation with diffusion-weighted MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 40:129-133
57. Krisht AF, Gomez J, Partington S (2006) Outcome of surgical clipping of unruptured aneurysms as it compares with a 10-year nonclipping survival period. *Neurosurgery* 58:207-216; discussion 207-216
58. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT, Jr., Zager EL, Raps EC, Flamm ES (1997) Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 87:381-384
59. Leipzig TJ, Morgan J, Horner TG, Payner T, Redelman K, Johnson CS (2005) Analysis of intraoperative rupture in the surgical treatment of 1694 saccular aneurysms. *Neurosurgery* 56:455-468; discussion 455-468
60. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC (2006) Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media--gadolinium chelates. *The British journal of radiology* 79:368-371
61. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J (1996) Incidence of Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 27:625-629
62. Loewenstein JE, Gayle SC, Duffis EJ, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD (2012) The natural history and treatment options for unruptured intracranial aneurysms. *International journal of vascular medicine* 2012:898052
63. Lu HT, Tan HQ, Gu BX, Wu W, Li MH (2012) Risk factors for multiple intracranial aneurysms rupture: A retrospective study. *Clinical neurology and neurosurgery*
64. Masur H (2000) Skalen und Scores in der Neurologie. Thieme Verlag, p 682
65. Mayer PL, Awad IA, Todor R, Harbaugh K, Varnavas G, Lansen TA, Dickey P, Harbaugh R, Hopkins LN (1996) Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. Prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 27:1558-1563

66. McLaughlin N, Bojanowski MW (2008) Unruptured cerebral aneurysms presenting with ischemic events. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 35:588-592
67. Meyer B, Urbach H, Schaller C, Baslam M, Nordblom J, Schramm J (2004) Immediate postoperative angiography after aneurysm clipping--implications for quality control and guidance of further management. *Zentralbl Neurochir* 65:49-56
68. Meyne K (2003) *Handbuch Arterielle Verschlusskrankheit*, 1. edn. Schlütersche
69. Moll KJ, Moll M (2002) *Anatomie*. Urban und Fischer, pp 687-689
70. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T (2012) The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *The New England journal of medicine* 366:2474-2482
71. Moskopp D, Wassmann H (2004) *Neurochirurgie*. Schattauer, pp 366-376
72. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J (2010) Endovascular Treatment of Intracranial Unruptured Aneurysms: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature on Safety and Efficacy 1. *Radiology* 256:887-897
73. Nikolic I, Tasic G, Bogosavljevic V, Nestorovic B, Jovanovic V, Kojic Z, Djoric I, Djurovic B (2012) Predictable morphometric parameters for rupture of intracranial aneurysms - a series of 142 operated aneurysms. *Turkish neurosurgery* 22:420-426
74. Oh YS, Lee SJ, Shon YM, Yang DW, Kim BS, Cho AH (2008) Incidental unruptured intracranial aneurysms in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 26:650-653
75. Osenberg D, Ischebeck W *Aneurysmatische Subarachnoidalblutung, cerebrales Aneurysma*. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Homepage der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Patienteninformation
76. Park HK, Horowitz M, Jungreis C, Genevro J, Koebbe C, Levy E, Kassam A (2005) Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR American journal of neuroradiology* 26:506-514
77. Quick HH (2007) *Magnetresonanztomographie: Grundlagen und Praxis für MTRA*. ABW Wissenschaftsverlag, pp 3-5
78. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, Frankel MR (2000) Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery* 46:282-289; discussion 289-290
79. Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger HJ, Stolke D, Forsting M (2002) [Recommendations for the management of unruptured intracranial aneurysms]. *Zentralbl Neurochir* 63:70-76
80. Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger H-J, Stolke D, Forsting M (2003) Management nichtrupturierter intrakranieller Aneurysmen. *Dtsch Arztebl International* 100:256-
81. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A (1998) Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 29:1531-1538
82. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME (1993) The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Archives of neurology* 50:265-268
83. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D (2003) Long-term angiographic recurrences after selective

- endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 34:1398-1403
84. Reiser M, Semmler W (2002) *Magnetresonanztomographie*. Springer DE
 85. Ries T, Groden C (2009) Endovascular treatment of intracranial aneurysms: long-term stability, risk factors for recurrences, retreatment and follow-up. *Klinische Neuroradiologie* 19:62-72
 86. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 29:251-256
 87. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J (1998) Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 29:359-362
 88. Rotker M (2013) Cerebral Aneurysm - Diagnosis. Advameg, Inc., <http://www.faqs.org/health/Sick-V1/Cerebral-Aneurysm-Diagnosis.html>
 89. Steiger HJ, Reulen HJ (2006) *Manual Neurochirurgie*. Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, pp 176-182
 90. Taha MM, Nakahara I, Higashi T, Iwamuro Y, Iwaasa M, Watanabe Y, Tsunetoshi K, Munemitsu T (2006) Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome. *Surg Neurol* 66:277-284; discussion 284
 91. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2:81-84
 92. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC (1988) A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51:1457
 93. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V, Group obotDCSAS (2005) The familial risk of subarachnoid haemorrhage. *Brain* 128:1677-1685
 94. Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Tsumoto T, Yamaga H, Itakura T (2005) Endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. In: Yonekawa Y, Keller E, Sakurai Y, Tsukahara T (eds) *New Trends of Surgery for Stroke and its Perioperative Management*. Springer Vienna, pp 87-91
 95. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T (2001) Risk of Aneurysm Recurrence in Patients With Clipped Cerebral Aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 32:1191-1194
 96. van Rooij WJ, Keeren GJ, Peluso JP, Sluzewski M (2009) Clinical and angiographic results of coiling of 196 very small (< or = 3 mm) intracranial aneurysms. *AJNR American journal of neuroradiology* 30:835-839
 97. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A (2007) Incidental findings on brain MRI in the general population. *The New England journal of medicine* 357:1821-1828
 98. Weir B (2002) Unruptured intracranial aneurysms: a review. *Journal of neurosurgery* 96:3-42
 99. Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, Sigrest A (1998) Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *Journal of neurosurgery* 89:405-411

100. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ (2007) Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 38:1404-1410
101. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103-110
102. Yu SC, Kwok CK, Cheng PW, Chan KY, Lau SS, Lui WM, Leung KM, Lee R, Cheng HK, Cheung YL, Chan CM, Wong GK, Hui JW, Wong YC, Tan CB, Poon WL, Pang KY, Wong AK, Fung KH (2012) Intracranial Aneurysms: Midterm Outcome of Pipeline Embolization Device--A Prospective Study in 143 Patients with 178 Aneurysms. *Radiology*

7. Verwendete Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACA	A. cerebri anterior
AcomA	A. communicans anterior
AICA	A. cerebelli anterior
AVM	arteriovenöse Malformation
BA	A. basilaris
CA	zerebrales Aneurysma
CT	Computertomographie
CTA	Angiographie mittels Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
GCS	Glasgow Coma Scale
GDC	Guglielmi Detachable Platinum Coils
GOS	Glasgow Outcome Score
IAR	intraprozedurale Aneurysmaruptur
ICA	A. carotis interna
KM	Kontrastmittel
mm	Millimeter
MCA	A. cerebri media
MRA	Angiographie mittels Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PCA	A. cerebri posterior
PcomA	A. communicans posterior

PICA	A. cerebelli posterior
SAB	Subarachnoidalblutung
SCA	A. cerebelli superior
SD	Standardabweichung
SSS	Scandinavian Stroke Scale
Tab.	Tabelle
TOF	Time of Flight
UIA	unrupturierte intrakranielle Aneurysmata
VA	A. vertebralis
vs.	versus
WFNS	World Federation of Neurological Societies

8. Danksagung

Mein Dank gilt vor allem meinen Betreuern, Allen voran Dr. med. Mathias Kunz und Prof. Dr. med. Stefan Zausinger, die sich über alle Maße viel Zeit für mich und meine Arbeit genommen hat, sowie natürlich dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn.

Außerdem geht mein Dank an Dr. Markus Pfirrmann, der bei der statistischen Auswertung der Daten geholfen hat.

Ganz besonderer Dank geht selbstverständlich an meine Familie und Freunde, die oft auf mich verzichten mussten und trotzdem immer verständnisvoll und unterstützend für mich da waren.

Anhang

Interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms: impact of intraprocedural rupture and ischemia in 563 aneurysms

Mathias Kunz · Yasmin Bakhshai · Stefan Zausinger ·
Gunther Fesl · Hendrik Janssen · Hartmut Brückmann ·
Jörg Christian Tonn · Christian Schichor

Received: 21 July 2012/Revised: 7 November 2012/Accepted: 8 December 2012/Published online: 23 December 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Abstract This study was conducted to determine the risk factors and the clinical impact of intraprocedural aneurysm rupture (IAR) and periprocedural ischemia in the treatment of symptomatic and asymptomatic unruptured intracranial aneurysms (UIAs). A single-center retrospective data analysis of 563 UIAs treated between 2000 and 2010 was conducted. Treatment assignment was made on the basis of individual aneurysmal criteria in an interdisciplinary neurovascular conference with attending neurosurgeons, neuroradiologists and neurologists. In 363 microsurgical and 200 endovascular procedures, the permanent morbidity rate was 4.9 and 6 %. The overall mortality rate was 0.7 %—no procedure-related death occurred in microsurgery, and four patients had fatal outcomes after endovascular treatment. IAR occurred in 34 (9.4 %) microsurgical and 8 (4 %) endovascular procedures ($p = 0.03$). Risk factors for IAR were age, aneurysm diameter, symptomatic aneurysms, hypertension and smoking in microsurgery. IAR was associated with significantly worse outcome at discharge after microsurgical and at discharge and follow-up after endovascular procedures and was followed by fatal outcome in four endovascular cases. Periprocedural ischemia (12.1 vs. 9 %) resulted in significantly worse outcome in both groups. Risk factors for periprocedural ischemia were IAR during microsurgery, aneurysm diameter, symptomatic

aneurysms and smoking in either group. Treatment of UIAs can be conducted with an equivalent low rate of permanent morbidity for clipping and coiling—treatment of symptomatic aneurysms elevates the procedural risk. IAR was less frequent during coiling, but was associated with relevant mortality. IAR and periprocedural ischemia represent significant treatment-associated risks, which should be taken into account in interdisciplinary treatment planning and patient counseling.

Keywords Unruptured intracranial aneurysms · Intraprocedural aneurysm rupture · Periprocedural ischemia · Microsurgical clipping · Endovascular coil embolisation

Introduction

The optimal management of unruptured intracranial aneurysms (UIAs) is still a matter of debate, both regarding type and time-point of treatment [1–4]. Safety and long-term efficacy are the main goals in treatment of UIAs. Factors in favor for the active treatment of UIAs derive from the nearly uniform consensus recommendations of national neurosurgical societies: younger age, previous SAH from another cerebral aneurysm, aneurysm location (basilar apex), size (≥ 5 mm in younger, ≥ 10 mm in all patients), configuration, family history of aneurysmal SAH, any symptomatic aneurysm and changes in size or configuration on follow-up studies [5, 6]. The overall rate of microsurgery-related morbidity and mortality in a series of 1917 UIAs was 11.7 and 1.5 % at 30 days and 9.8 and 2.3 % at 1 year. In 451 endovascular aneurysm repairs, respective rates for morbidity and mortality at 30 days were 7.3 and 1.8 % and at 1 year 6.4 and 3.1 % [4]. The

M. Kunz (✉) · Y. Bakhshai · S. Zausinger ·
J. C. Tonn · C. Schichor
Department of Neurosurgery, Ludwig-Maximilians-University
Munich, Klinikum Grosshadern, Marchioninistrasse 15,
81377 Munich, Germany
e-mail: Mathias.Kunz@med.uni-muenchen.de

G. Fesl · H. Janssen · H. Brückmann
Department of Neuroradiology, Klinikum Grosshadern,
Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany

risk factors and the clinical impact of intraprocedural aneurysm rupture (IAR) were investigated by Elijovich et al. [7] in 1010 patients suffering from subarachnoid hemorrhage (SAH). IAR occurred more often in clipping than in coiling procedures, but the risk of rupture-associated morbidity and mortality was significantly higher in the endovascular group. However, the additional impact of IAR on disability and poor outcome in these patients suffering from SAH remains unanswered.

The aim of the present study was to quantify the risk and clinical impact of IAR and ischemic events in patients with symptomatic and asymptomatic UIAs lacking the devastating event of SAH and to identify risk factors for IAR and ischemic events in both treatment modalities. Due to individualized interdisciplinary treatment decisions, this investigation was not intended to be a comparative study between microsurgical or endovascular treatment, since microsurgical and endovascular treated aneurysms were not comparable entities in many cases.

Methods

Study design

A single-center retrospective data analysis was conducted including all patients undergoing microsurgical clipping or endovascular coil embolization of an untreated UIA at the Department of Neurosurgery and Neuroradiology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, between January 2000 and June 2010.

Patient eligibility

Patients were eligible if they had at least one UIA, whether or not they had symptoms. Patients may have had a previous ruptured aneurysm at another location that was microsurgically or endovascularly obliterated. Patients with fusiform, traumatic and mycotic aneurysms were not eligible. Patients with an unexplained history of intracranial hemorrhage, with missing consent to follow-up, or with a malignant brain tumor were excluded. Re-treatment was not addressed.

Radiological imaging and treatment decision

All patients were required to have undergone four-vessel digital subtraction angiography (DSA), including three-dimensional reconstruction, in order to confirm the presence, size, localization and configuration of intracranial aneurysms. A recent MRI scan for assessment of intraluminal thrombus or topographical vicinity to nervous structures had to be available.

Treatment algorithm followed the recommendations for treatment of UIA of the German Society of Neurosurgery [5]. For treatment assignment, no standard selection criteria were used, but each aneurysm was jointly discussed by the cerebrovascular interdisciplinary board with attending neurosurgeons, neuroradiologists and neurologists on the basis of individual aneurysmal criteria (size, morphology, configuration, location, parent vessel or branching vessel involvement in the aneurysm base). Thus, patients without previous SAH and anterior circulation asymptomatic aneurysms smaller than 7 mm with a regular configuration and the absence of familiar and genetic risk factors were not treated until any change in size or shape occurred. In all other patients treatment was recommended. If an unfavorable neck/dome ratio necessitates a stent application for coiling, or a vessel branch appeared at the aneurysm base, surgical clipping was preferred; basilar tip aneurysms underwent almost exclusively endovascular treatment. Additionally, patients' criteria were taken into account (age, life expectancy and comorbidity).

Determination of events

Surgical and interventional reports were systematically reviewed with special regard on IAR, duration of bleeding and subsequent treatment for emergent obliteration like temporary clipping or interventional balloon inflation or remodeling techniques. In case of an IAR, an immediate postoperative CT-scan was performed. Extent of bleeding ranged from sulcal bleeding or blood in one cistern, blood in more than one cistern, cisternal tamponade and space-occupying intraparenchymal/intraventricular bleeding.

If any neurological deterioration appeared an immediate CT-scan with perfusion studies and/or MRI including diffusion/perfusion sequences was done to exclude any bleeding or ischemia. Periprocedural ischemia was defined radiographically with special regard on its clinical impact. Extent of cerebral ischemia ranged from a perfusion deficit in CT/MR-investigation, incomplete territorial infarction related to one/more vessel territories, to complete territorial infarction and hemorrhage due to venous congestion. Any post-procedural neurological deterioration, but also occurrence of seizures, hydrocephalus with shunt-dependency and other non-neurological events like pulmonary, renal, cardiac complications or infections, were assessed as morbidity—in case of persistence at follow-up as permanent morbidity.

Clinical course and follow-up

Data analysis was done using patients' medical and operative records and neuroradiological images. In clinically stable patients a native CT scan including CT angiography after surgical clipping was performed on a regular basis. In

most endovascular patients, routine MRI scans were done before discharge. The occurrence of cerebral vasospasm was monitored by transcranial doppler sonography. Outcome at discharge/follow-up was evaluated using the Glasgow Outcome Score (GOS) and the Scandinavian Stroke Scale (SSS), which includes functional items like motor power, orientation, speech, facial palsy and gait—ranges from 0 to 48 [8]. Additional telephone interviews were performed in order to complete follow-up data acquisition.

Statistical analysis

Statistical evaluation was supported by the institute for Biometry and Epidemiology, Ludwig-Maximilians-University, Munich. Statistical analyses were performed with the use of SigmaStat statistical software (Version 3.0; SPSS Science, Inc., Chicago, IL, USA). Group comparisons of demographic and clinical characteristics were made by the chi-squared test for categorical variables, Fisher's Exact Test in analysis of contingency tables with small sample sizes of categorical data, Students' *t*-test for continuous variables, and the Mann–Whitney–Wilcoxon test for non-parametric data. Since the number of events was not high enough to perform multivariate analysis, the risk factor calculation for morbidity, mortality, and also for IAR and peri-procedural ischemia, was done on a univariate base. Results are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median and range. Significance level was set at $p \leq 0.05$.

Results

Demographic data

563 untreated UIAs were treated in 495 patients with a mean age of 52.4 years (± 10.5) and a gender distribution of (female/male) 2:1. Microsurgical clipping was performed for 363 aneurysms in 321 patients, 200 endovascular procedures were conducted in 174 patients. In 68 patients, more than one aneurysm was obliterated.

The diameters of the treated aneurysms were significantly larger in the endovascular cohort (Table 1). In 92 patients, the aneurysm caused symptoms like cranial nerve palsies (34), transient ischemic attacks (47) and brain stem compression (11): 12.4 and 23.5 % in the microsurgical and endovascular group ($p = 0.001$). 471 aneurysms were classified as asymptomatic—detected incidentally during diagnostic work-up of headache, vertigo or other neurological disorders ($n = 405$) or after previous SAH from a different aneurysm ($n = 66$). Symptomatic aneurysms were significantly larger in diameter in both groups ($p = 0.001$). Aneurysms in the microsurgical population were predominantly located in the anterior circulation. Factors like hypertension, smoking, family history of SAH, alcohol abuse and associated disorders like polycystic kidney disease, Ehlers–Danlos syndrome or fibromuscular dysplasia were equally distributed (data not shown). Detailed numbers of patients selected for coiling or clipping are presented in Fig. 1.

Table 1 Patients' baseline characteristics

	Microsurgery ($n = 363$)	Endovascular ($n = 200$)	<i>p</i>
Age (years, mean [SD])	52.3 [10.4]	52.4 [10.7]	n.s.
Women (%)	68.6	63.5	n.s.
Multiple aneurysms (%)	40.2	37.7	n.s.
Maximum diameter of aneurysm (mm)			
Mean	8.5	11.2	0.001
Range	2–31	2.5–35	
Symptomatic/asymptomatic aneurysms	45/318	47/153	0.001
Diameter of sympt./asympt. aneurysm			
Mean (mm)	13.3/7.8*	17.2/8.7*	0.001*
Location of aneurysm			
Ratio ant./post. Circulation (%)	93/7	64/36	0.001
ICA <i>n</i> (%)	97 (27)	61 (30)	
ACA/AcomA	51(14)	24 (12)	
MCA	122 (34)	1 (0.5)	
PcomA	68 (19)	43 (21)	
VA/PICA/AICA/SCA/PCA	22 (6)	20 (10)	
BA	3 (0.8)	51 (25)	
Prior SAH (different aneur.) (%)	12.1	11	n.s.
Inhospital stay (days, mean [SD])	9.3 [3.8]	6.6 [2.9]	0.001
Follow-up (months, mean [SD])	12.6 [8.3]	14.1 [9.5]	n.s.

* Diameter of symptomatic versus asymptomatic aneurysms in both treatment modalities

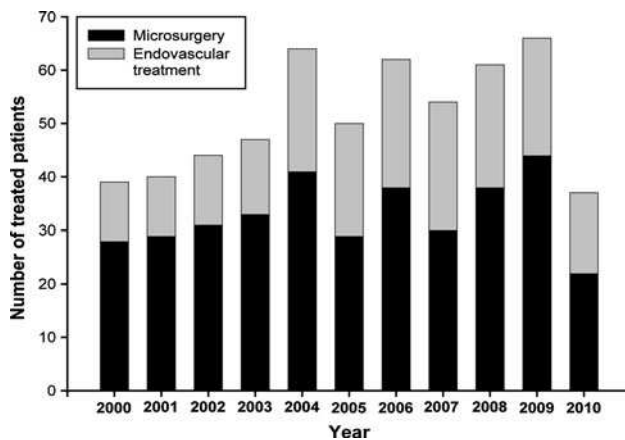


Fig. 1 Detailed annual number of treatments of UIAs from January 2000 to June 2010

Overall treatment results

Transient, permanent morbidity and mortality

The follow-up in the overall population was a mean of 13 months. Overall, GOS and SSS were not different in the median at discharge and at follow-up after microsurgical and endovascular treatment of symptomatic and asymptomatic aneurysms (Table 2).

Transient morbidity occurred in 51 (14 %) and 24 (12 %) patients undergoing clipping and coiling procedures, respectively. In endovascular procedures transient morbidity was significantly associated with treatment of symptomatic aneurysms ($p = 0.001$), for permanent morbidity there was an according trend ($p = 0.06$).

Overall permanent morbidity rate was 5.3–4.9 and 6 % in microsurgical and endovascular treatment ($p = 0.7$). Symptoms ranged from shunt-dependency (clipping/coiling) (3/1), visual disturbance (4/3), endocrine dysfunction (6/3) and gait disturbance (3/6) to persistent hemiparesis (2/3), aphasia (3/3), tracheostomy (1/2) and dysphagia (1/1). Outcome at discharge and at follow-up (GOS/SSS) in patients suffering from a permanent morbidity was equal after both treatment modalities. At follow-up three patients in both groups (0.8/1.5 %) suffered from poor outcome (GOS 2 or 3). Overall mortality rate was 0.7 %. No procedure-related deaths occurred in patients undergoing clipping, whereas four patients (2 %) died in the endovascular group.

Overall complications

IAR occurred during 34 (9.4 %) clipping and 8 (4 %) coiling procedures ($p = 0.03$) (Table 2). In microsurgical treatment IAR was observed more often in symptomatic aneurysms ($p = 0.004$), whereas in endovascular therapy it

failed to reach statistical significance. Procedure-related ischemia was detected radiologically in 12.1 % of clipping and 9 % of coiling procedures and predominantly after treatment of symptomatic aneurysms ($p = 0.048$; $p = 0.05$). Cerebral vasospasm could be elucidated in ten patients after clipping. In this group, three patients developed neurological symptoms that completely resolved. Two patients developed cerebral ischemia induced by cerebral vasospasm.

Risk factors for overall morbidity and mortality

Procedure-related factors for transient, permanent morbidity and mortality were IAR and periprocedural ischemia in either group. Patient-related factors were increased age, aneurysm diameter, location in the posterior circulation and a history of smoking in microsurgery, and aneurysm size and treatment of symptomatic aneurysms in endovascular therapy (Table 3).

Intraprocedural aneurysm rupture: prevalence and risk factors

IAR occurred during 34 (9.4 %) clipping and 8 (4 %) coiling procedures ($p = 0.03$) (Table 4). Aneurysm ruptures occurred in all surgical cases during aneurysm preparation or during the endovascular attempt of aneurysm obliteration, detected by contrast extravasation. Subarachnoid/intraparenchymal blood could be detected by CT-scan in 18 of 34 (53 %) clipped and in all coiled patients ($p = 0.02$). The extent of blood after neurosurgical/endovascular rupture ranged from blood in one cistern [13/3], in more than one cistern [2/0], cisternal tamponade [1/0] and space-occupying intraparenchymal/intraventricular bleeding [2/5]—a trend toward a higher extent of bleeding in case of an endovascular rupture was obvious ($p = 0.07$).

In microsurgery, IAR was associated with a worse outcome at discharge (GOS; SSS) ($p = 0.008$; $p = 0.05$), but not at follow-up ($p = 0.07$; $p = 0.09$). Patients in the endovascular group suffering from IAR had a poorer outcome at discharge and follow-up compared to those without ($p < 0.001$).

IAR remained without any clinical consequence in 18 out of 34 patients in the microsurgical and in 2 out of 8 patients in the endovascular group, whereas permanent morbidity occurred in 9 patients in the microsurgical and in 1 patient in the endovascular cohort.

Four patients suffered from fatal outcome due to IAR during coiling. In these, three patients died due to a massive intraparenchymatous/intraventricular bleeding within 24 h after rupture of the aneurysm. In one patient, rupture of a basilar tip aneurysm occurred during intervention with

Table 2 Complication rate, morbidity and mortality

Microsurgical treatment	Overall (<i>n</i> = 363)	Symptomatic aneurysms (<i>n</i> = 45)	Asympt. aneurysms (<i>n</i> = 318)	<i>p</i>
Overall complications <i>n</i> (%)				
IAR	34 (9.4)	10	24	0.004
Ischemia	44 (12.1)	10	34	0.048
Vasospasm	10 (2.8)	2	8	n.s.
Seizures	4 (1.1)	0	4	n.s.
Hydrocephalus	3 (0.8)	1	2	n.s.
cardiac/pulmonary/renal	4 (1.1)	2	2	n.s.
Infection	4 (1.1)	0	4	n.s.
Subdural hematoma	3 (0.8)	0	3	n.s.
Transient morbidity	51 (14.1)	10	41	n.s.
Permanent morbidity	18 (4.9)	3	15	n.s.
Outcome				
GOS (median)		5	5	n.s.
SSS (median)		48	48	n.s.
Endovascular treatment	Overall (<i>n</i> = 200)	Symptomatic aneurysms (<i>n</i> = 47)	Asympt. aneurysms (<i>n</i> = 153)	<i>p</i>
Overall complications <i>n</i> (%)				
IAR	8 (4)	3	5	n.s.
Ischemia	18 (9)	8	10	0.05
Vasospasm	2 (1)	0	2	n.s.
Seizures	2 (1)	1	1	n.s.
Hydrocephalus	1 (0.5)	0	1	n.s.
Cardiac/pulmonary/ renal	4 (2)	1	3	n.s.
Infection	2 (1)	0	2	n.s.
Subdural hematoma	1 (0.5)	0	1	n.s.
Transient morbidity	24 (12)	14	10	0.001
Permanent morbidity	12 (6)	6	6	0.06
In hospital mortality	4 (2)	1	3	n.s.
Outcome				
GOS (median)		5	5	n.s.
SSS (median)		48	48	n.s.

moderate signs of subarachnoid blood on CT, but a secondary bilateral P1 and basilar thrombosis appeared. The patient died 7 days thereafter due to progressive infarction, irrespective of an immediate attempt of recanalization. These aneurysms were located in the posterior circulation in two cases with a diameter of 10 and 8 mm (Table 4). One of those aneurysms was symptomatic. Patients were not of increased age nor exhibited any risk factors. In two of these patients, an immediate neurosurgical hematoma removal under antiplatelet therapy has been performed, in two patients a ventricular drainage has been inserted immediately to drain intraventricular blood. IAR was the major risk factor for mortality.

Risk factors for IAR in microsurgical procedures were increased age, larger aneurysm diameter, treatment of symptomatic aneurysms, hypertension and smoking, whereas location of the aneurysm, the incidence of

multiple aneurysms and prior SAH from a different aneurysm were not. In the endovascular treatment group, none of these variables were risk factors (Table 5).

Periprocedural ischemia: prevalence and risk factors

A new ischemic lesion could be detected by post-procedural imaging in 44 (12.1 %) patients after microsurgery and in 18 patients (9 %) after endovascular procedures. In these patients, a permanent neurological deficit was observed in 15/44 and 7/18 patients, respectively (Table 4). Outcome was equal in both treatment groups presenting an ischemic lesion. Outcome at discharge and at follow-up in either treatment modality was significantly worse in patients suffering from a procedure-related ischemia compared to those without (GOS; SSS) ($p < 0.001$).

Table 3 Risk factors for transient, permanent morbidity and mortality (univariate analysis)

	Microsurgical treatment			Endovascular treatment		
	Overall morbidity, mortality ($n = 69$; 19 %)	No ($n = 294$)	p	Overall morbidity, mortality ($n = 40$; 20 %)	No ($n = 160$)	p
Procedure-related factors						
IAR (n)	16	18	0.001	6	2	0.001
Ischemia	33	11	0.001	11	7	0.001
Vasospasm	5	5	–	2	0	–
Temporary clipping	6	15	n.s.	–	–	–
Patient-related factors						
Age (year mean [SD])	56 [10]	52 [10]	0.003	53 [13]	52 [10]	n.s.
Diameter (mm)	11 [7]	8 [4]	0.001	16 [10]	10 [6]	0.002
Ratio ant/post circul. (n)	58/11	280/14	0.002	25/15	104/56	n.s.
Symptomatic aneur.	13	32	n.s.	21	26	0.001
Smoking	31	60	0.001	14	38	n.s.
Hypertension	37	120	n.s.	20	80	n.s.
Alcohol abuse	22	76	n.s.	7	47	n.s.
Prior SAH	10	34	n.s.	1	21	n.s.

In the study, 9/34 patients with IAR during surgical clipping and 2/8 with IAR during endovascular coiling developed a new ischemic area ($p = 0.7$). The extent of periprocedural ischemia after neurosurgical/endovascular interventions ranged from perfusion deficit [9/2], incomplete territorial infarction of one vessel territory [29/9], of more than one vessel territory [0/4], complete territorial infarction [3/3] and hemorrhage due to venous congestion [3/0]. In nine cases a subsequent intervention like decompressive craniectomy or hematoma removal was necessary.

In microsurgery, a procedure-related risk factor for the development of an ischemic lesion was IAR. Endovascular IAR statistically failed to be a risk factor (Table 5). Temporary clipping and cerebral vasospasm were not associated with an increased risk for ischemia. Patient-related risk factors were larger aneurysm diameter, treatment of symptomatic aneurysms and a history of smoking in both treatment groups in the univariate analysis.

Discussion

Baseline characteristics

We elucidated systematically the clinical impact of intra-procedural complications in interdisciplinary treated UIAs during the last decade. The study population is in accordance with the literature regarding age, predominance of female gender and percentage of multiple aneurysms [3, 4, 9]. In line with other studies, the maximum diameter of the treated aneurysms was significantly larger in the

endovascular cohort [4] and, as expected due to the established treatment algorithm, there was a significant predominance of aneurysms located in the anterior circulation in patients undergoing surgical clipping [3, 4]. Additionally, in the endovascular group, more symptomatic aneurysms (exhibiting greater aneurysm diameters than asymptomatic ones) have been treated. Thus, one must bear in mind that, as in any other aneurysm study, patients' randomization for either microsurgical or endovascular treatment is not feasible; furthermore, our study reflects 10 years of interdisciplinary treatment decisions and individualized recommendations. Therefore, direct comparison and matching between both treatment modalities is inadmissible due to different cohorts.

Overall treatment results


Transient, permanent morbidity/mortality

For detailed risk profile estimation, separate evaluation of symptomatic and asymptomatic UIAs has been performed in this study for the first time. In both treatment groups, permanent morbidity was about 5 %, however, the rate of poor outcome (GOS 3 or 2) was about 1 %. Other groups reported comparable morbidity rates associated with both treatment modalities [3, 4, 10]. Endovascular treatment of symptomatic aneurysms exhibiting significantly greater diameters was accompanied by increased transient and permanent morbidity.

In the present study, overall treatment-associated mortality was 0.7 %, with no mortality in the microsurgical and 2 % mortality in the endovascular group. This is in line

Table 4 Prevalence and clinical impact of IAR and periprocedural ischemia

Microsurgical treatment	IAR <i>n</i> = 34; 9.4 %			Periprocedural Ischemia <i>n</i> = 44; 12.1 %		
	Overall/sympt./asympt. aneurysms					
Asymptomatic	18	4	14	11	2	9
Transient Morbidity	7	3	4	18	5	13
Permanent Morbidity	9	3	6	15	3	12
Mortality	0	-	-	0	-	-

Endovascular treatment	<i>n</i> = 8; 4 %			<i>n</i> = 18; 9 %		
	Overall/sympt./asympt. aneurysms					
Asymptomatic	2	-	2	7	-	7
Transient Morbidity	1	1	-	4	4	-
Permanent Morbidity	1	1	-	7	4	3
Mortality	4*	1	3	0	-	-
						
	BA	[10mm]	60 years			
	BA	[8mm]	54 years			
	AcomA	[6mm]	60 years			
	AcomA	[5mm]	38 years			

* Detailed characteristics of aneurysms in that IAR resulted in fatal outcome

with mortality rates up to 2.3 % in the surgical and to 1.8 % in the endovascular group [1, 2, 4, 10–12].

Risk factors for overall morbidity and mortality

Herein, relevant risk factors for transient or permanent morbidity and mortality were identified as either procedure-related, e.g., IAR and periprocedural ischemia in both groups, or patient-related risk factors, like age, aneurysm size, location in the posterior circulation and a history of smoking in microsurgically treated patients and aneurysm size and treatment of symptomatic aneurysms in endovascular procedures.

These results are in accordance with other studies indicating patients' age as a strong predictor of surgical outcome, and larger size and location of the aneurysm in the posterior circulation to predict both, poorer surgical and

endovascular outcomes [4, 13]. Eftekhari et al. [14] described recently 121 clipping procedures of unruptured posterior circulation aneurysms leading to an overall mortality and morbidity rate of 16 % and of 3.2 % for aneurysms <9 mm.

In accordance with others [4], the incidence of a prior SAH from a different aneurysm site did not raise the risk of increased morbidity and mortality; furthermore, endovascular morbidity and mortality seems to be less dependent on patients' age than in case of surgical treatment.

As an explanation for a decreasing rate of mortality and morbidity in both treatment modalities over time, more pronounced in coiling procedures, recent advances due to improved endovascular techniques have been discussed, whereas surgical clipping procedures have basically not changed [2]. We could not detect any changes in morbidity or mortality rate over time. Whether current technical

Table 5 Risk factors for IAR and periprocedural ischemia (univariate analysis)

	Microsurgical treatment			Endovascular treatment		
	IAR (<i>n</i> = 34)	No (<i>n</i> = 329)	<i>p</i>	IAR (<i>n</i> = 8)	No (<i>n</i> = 192)	<i>p</i>
IAR						
Age (year mean [SD])	57 [12]	52 [10]	0.01	49 [12]	53 [10]	n.s.
Diameter mm	12 [8]	8 [4]	0.001	9 [8]	11 [7]	n.s.
Ant./post. Circul. (<i>n</i>)	31/3	307/22	n.s.	6/2	123/69	n.s.
Sympt./asympt. aneur.	10/24	35/294	0.004	3/5	44/148	n.s.
Multiple aneurysms	14	115	n.s.	3	63	n.s.
Prior SAH different aneur.	2	42	n.s.	0	22	n.s.
Hypertension	25	132	0.001	4	96	n.s.
Smoking	19	72	0.001	4	48	n.s.
Alcohol abuse	12	86	n.s.	3	51	n.s.
Fam. history of SAH	4	57	n.s.	0	18	n.s.
Syndromes: Polycyst. kidney disease, Ehler-Danlos, FMD	1	4	n.s.	0	3	n.s.
	Microsurgical treatment			Endovascular treatment		
	Ischemia (<i>n</i> = 44)	No (<i>n</i> = 319)	<i>p</i>	Ischemia (<i>n</i> = 18)	No (<i>n</i> = 182)	<i>p</i>
Periprocedural ischemia						
Procedure-related factors						
IAR (<i>n</i>)	9	25	0.02	2	6	n.s.
Temporary clipping	5	16	n.s.	–	–	–
VSP	2	8	n.s.	0	2	n.s.
Patient-related factors						
Age (year mean [SD])	53.3 [10]	52.2 [10]	n.s.	55.5 [12]	52 [11]	n.s.
Diameter (mm)	10.7 [6]	8.2 [5]	0.001	15.8 [7]	10.5 [7]	0.001
Ant./post. Circul. (<i>n</i>)	39/5	299/20	n.s.	12/6	117/65	n.s.
Sympt./asympt. aneur.	10/34	35/284	0.048	8/10	39/143	0.05
Multiple Aneurysms	16	113	n.s.	7	59	n.s.
Prior SAH different aneur.	4	40	n.s.	1	21	n.s.
Hypertension	23	134	n.s.	13	87	n.s.
Smoking	27	64	0.001	11	41	0.001
Alcohol abuse	15	83	n.s.	8	46	n.s.
Fam. history of SAH	5	56	n.s.	0	18	n.s.
Syndromes: polycyst. kidney disease, Ehler-Danlos, FMD	0	5	n.s.	1	2	n.s.

advances in both treatment modalities such as flow-diverter stents, indocyanine green videoangiography, intraoperative CT perfusion studies and electrophysiological monitoring have led to less morbidity and mortality, despite a slightly increasing treatment rate over the last decade, remains speculative and requires further elucidation. From a retrospective point of view, in some complex endovascular cases one would nowadays opt for the use of a flow-diverter stent instead of occlusion of an artery segment after test occlusion. Detailed results of the applied different endovascular techniques (stent-, balloon remodelling, flow-

diverter stents) are still being investigated and will be reported separately.

Intraprocedural aneurysm rupture: prevalence and risk factors

In the literature, detailed analysis of IAR in UIAs is scarce. Gerlach et al. [3] identified 5/94 patients suffering from an intracerebral hemorrhage after microsurgery—no hemorrhage occurred in 39 endovascular aneurysm repairs. Information about reasons, nature and extent of

hemorrhage are missing and are not solely attributable to procedure-related rupture. In the prospective ISUIA study, aneurysm rupture during surgery and endovascular intervention was reported in 6 % and 2 %, respectively [4]. Others estimated the risk for endovascular IAR as 3 % in unruptured and ruptured aneurysms [12], and a higher risk in SAH patients compared to UIAs (4.1, 0.7 %), respectively [15]. However, neither data for the radiological or clinical impact due to IAR, nor its risk factors, have been given.

Until now, the only study investigating procedure-related events, but focusing on SAH, was conducted by the Cerebral Aneurysm Rerupture after Treatment investigators (CARAT). Prevalence of IAR was significantly higher in the clipped (19 %) than in the coiled (5 %) population; the resulting death and disability was significantly higher in the endovascular (63 %) than in microsurgical treatment (31 %) [7]. However, to what extent the procedure-related rupture contributed to poor outcome besides the impact of the primary aneurysm rupture remained open. In the current study analyzing 563 treatments of unruptured aneurysms, IAR occurred significantly more frequently in microsurgery compared to endovascular treatment (9.4 vs. 4 %). Moreover, in microsurgical treatment IAR happened significantly more often in symptomatic aneurysms. The fact that subarachnoid or intracerebral blood could be detected by CT after microsurgery in only 53 %, but in all endovascular cases, might be due to intraoperative measures like cisternal irrigation or clot removal. Consequently, we observed a trend toward a higher extent of visible blood after endovascular rupture—ranging from blood in one cistern and cisternal tamponade to intracerebral/intraventricular hemorrhage. Notably, in the surgical cohort IAR was only associated with a worse outcome at discharge, but not at follow-up, whereas after endovascular rupture patients had a poorer outcome, both at discharge and follow-up.

IAR remained asymptomatic in 53 % of microsurgical and 25 % of endovascular ruptures. In four patients in the endovascular group, the rupture led to a devastating and fatal outcome, despite immediate endovascular attempts to stop bleeding and neurosurgical interventions for hematoma removal or ventricular drainage. These aneurysms were symptomatic only in one case, were of average size, and did not show any complex configuration. Additionally, there was neither elevated risk profile nor increased age in these patients. Therefore, it can be concluded that IAR is significantly less frequent in the endovascular group, but associated with relevant mortality. Two of these four ruptured aneurysms during coil embolization leading to a fatal outcome were located in the posterior circulation. Thus, it can be determined for posterior circulation aneurysms that clipping of these aneurysms is associated with an increased

morbidity in general, and in case of rupture during endovascular procedures even with mortality. IAR was the major risk factor for mortality in this study.

Our intention was to elucidate risk factors for IAR. Increased age, larger aneurysm diameter, treatment of symptomatic aneurysms, hypertension and smoking predispose for aneurysm rupture during microsurgery. Interestingly, none of the items analyzed played a role for IAR during endovascular procedures; this seems to be attributable to the low number of endovascular-related aneurysm ruptures. In comparison to others [16], aneurysm size did not predispose for endovascular IAR in our study.

Periprocedural ischemia: prevalence and risk factors

Thromboembolic events represent a major complication in treatment of UIAs leading to morbidity and mortality [1, 17]. Prospective ISUIA data report cerebral infarction in 11 % of microsurgical and 5 % of endovascular treatment. However, neither data regarding morbidity and mortality due to ischemia nor risk factors related thereto have been given in this study [4]. In 94 microsurgical and 39 endovascular procedures dealing with UIAs, cerebral infarction occurred in 8.5 % of surgical cases with neurological symptoms in four patients, and in 7.7 % of endovascular cases, which were all symptomatic [3]. Postprocedural stroke was estimated to be an independent predictor for mortality in the clipped population of UIAs [1]. In our study, the prevalence was higher in both groups (12 vs. 9 %), but no ischemia-related fatal outcome was notified. Ischemic events proved to be of risk for permanent morbidity (15/44 vs. 7/18) and for poorer outcome in both groups. In microsurgical and endovascular treatment, 25 and 39 % of ischemic lesions remained asymptomatic. It must be taken into account that a higher percentage of endovascular patients received routine MRI scans compared to microsurgically treated patients. Accordingly, the rate of silent ischemia might be underestimated in the microsurgical group. Furthermore, silent ischemia is known to occur even after diagnostic angiography in 44/13 % of patients with/without a history of vasculopathy [18].

Risk factors for silent (9.8 %) and symptomatic (2 %) ischemia after microsurgical clipping of 51 ruptured and unruptured aneurysms were age, number of temporary clips used and maximal time of temporary clip occlusion [19]. In our study, the rate of ischemic lesions after IAR was not significantly different after microsurgical and endovascular therapy. The event of IAR predisposes for the development of new ischemic lesions in microsurgical treatment. IAR during endovascular treatment failed to reach statistical significance hereto either due to the small number of ruptures or due to the fact that three patients died prior to

demarcation of ischemia. Temporary clipping and cerebral vasospasm were not accompanied by an increased rate of ischemic lesions. Larger aneurysm diameters and treatment of symptomatic aneurysms were associated with a higher risk for procedure-related ischemia in both treatment modalities.

Conclusion

In our study, we showed for the first time that IAR and periprocedural ischemia in the treatment of UIAs represent significant treatment-related risk factors with a strong clinical impact on disability and outcome which have been underestimated in the literature so far. We identified factors for IAR and periprocedural ischemia, which should be taken into account in risk-adapted decision making and patient counseling. Especially in symptomatic UIAs, a higher rate of IAR and periprocedural ischemia was observed, and therefore individualized, interdisciplinary treatment strategies are warranted.

Conflicts of interest None.

Ethical standard This study was conducted according to the standards of the local ethics committee.

References

1. Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S (2010) Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 41:1471–1476
2. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ (2011) Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001–2008. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:1071–1075
3. Gerlach R, Beck J, Setzer M, Vatter H, Berkefeld J, de Mesnil Du, Rochemont R, Raabe A, Seifert V (2007) Treatment related morbidity of unruptured intracranial aneurysms: results of a prospective single centre series with an interdisciplinary approach over a 6 year period (1999–2005). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:864–871
4. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J et al (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103–110
5. Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger HJ, Stolke D, Forsting M (2002) Recommendations for the management of unruptured intracranial aneurysms. *Zentralbl Neurochir* 63:70–76
6. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C (2000) Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 31:2742–2750
7. Eljovich L, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler G, Giannotta S, Johnston SC (2008) Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke* 39:1501–1506
8. Scandinavian Stroke Study Group (1985) Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke—background and study protocol. *Stroke* 16:885–890
9. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29:251–256
10. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (1998) Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339:1725–1733
11. Coley S, Sneade M, Clarke A, Mehta Z, Kallmes D, Cekirge S, Saatci I, Roy D, Molyneux A (2012) Cerecyte coil trial: procedural safety and clinical outcomes in patients with ruptured and unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:474–480
12. White PM, Lewis SC, Nahser H, Sellar RJ, Goddard T, Gholkar A (2008) HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study (HELPS trial): procedural safety and operator-assessed efficacy results. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:217–223
13. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A (1998) Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 29:1531–1538
14. Eftekhari B, Morgan MK (2011) Preoperative factors affecting the outcome of unruptured posterior circulation aneurysm surgery. *J Clin Neurosci* 18:85–89
15. Cloft HJ, Kallmes DF (2002) Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1706–1709
16. van Rooij WJ, Keeren GJ, Peluso JP, Sluzewski M (2009) Clinical and angiographic results of coiling of 196 very small (< or =3 mm) intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:835–839
17. Park HK, Horowitz M, Jungreis C, Genevro J, Koebbe C, Levy E, Kassam A (2005) Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:506–514
18. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L (1999) Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 354:1594–1597
19. Krayenbuhl N, Erdem E, Oinas M, Krisht AF (2009) Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: evaluation with diffusion-weighted MRI. *Stroke* 40:129–133